J. Ernst

Berlijn 1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548901_0008

"VORKOMMEN DES AUSTRALIA-ANTIGENS BEI SCHWANGEREN UND DAS PROBLEM DER ÜBERTRAGUNG AUF DAS KIND"

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der

Medizinischen Fakultät des Wissenschaftlichen Rates
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Dipl.-med. Ingrid E r n s t
geb. am 19. 8. 1937 in Berlin

Dekan: Prof. Dr. sc. med. G. Liess

Gutachter: 1. _____

2. _____

3. _____

Berlin, den 15. 9. 1975

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Thematische Gliederung

		Seite
I.	Einleitung	1 - 12
	1. Entdeckung des Au-Antigens	1 - 2
	2. Eigenschaften des Antigens	2 - 5
	3. Bedeutung des Antigens	5 - 8
	4. Infektionsweg	8 - 12
	a) allgemeine Übertragung	
	b) Übertragung von der Mutter auf den Keimling	
II.	Zielstellung	12 - 15
	1. Vorkommen des Au-Antigens im Berliner Raum	12 - 13
	2. Suche nach pathologischen leberdiagnostischen Befunden	13 - 14
	3. Übertragung des Au-Antigens von der graviden Frau auf den Feten bzw. das Neugeborene	14
	4. Untersuchung der Kinder von Au-Antigen tragenden Müttern auf klinische Veränderungen oder Mißbildungen	14 - 15
III.	Material und Methodik	15 - 34
	1. Gewinnung und Aufbewahrung der Seren	15 - 16
	2. Nachweismethoden	16 - 17
	2.1. Radiale Doppeldiffusion nach OUCHTERLONY	17 - 20
	2.2. Immunelektrophoretischer Nachweis nach PESENDORFER u. a.	20 - 23
	2.3. Komplementbindungsreaktion (KBR)	23 - 27
	2.4. Beschreibung der Fälle	28 - 34

		Seite
IV.	Ergebnisse	35 - 37
V.	Diskussion	38 - 49
	1. Vorkommen des Au-Antigens bei Schwangeren im Berliner Raum	38 - 39
	2. Veränderungen der Serum-Werte bei Au-Trägern	40 - 41
	3. Ist die Übertragung des Au-Antigens von der Au-positiven Mutter auf den Säugling diaplazentar möglich?	42 - 48
	4. Schäden bei Kindern von Müttern mit Au-Antigen im Blut	48 - 49
VI.	Zusammenfassung	50 - 51
VII.	Literatur	52 - 76

In der Arbeit verwendete Abkürzungen:

aHAA	=	Antikörper gegen HAA
Au-Ag	=	Australia-Antigen
HAA	=	Hepatitis-assoziiertes Antigen
HA	=	Hämagglutination
HB-AG	=	Hepatitis B-Antigen
IH	=	infektiöse Hepatitis
ID	=	Immunodiffusionstest
IEOP	=	Immunoelektroosmophorese = Überwanderungselektrophorese
KBR (CF)	=	Komplementbindungsreaktion (complement fixation)
RIA	=	Radioimmunassay
SH	=	Serumhepatitis

I. Einleitung

1. Entdeckung des Au-Antigens

Die Arbeitsgruppe BLUMBERG's (20) fand 1964 im Serum eines polytransfundierten Hämophilie-Patienten Antikörper, die in der Nachweismethode nach OUCHTERLONY nur mit dem Serum eines australischen Ureinwohners präzipitierten. Er nannte das gefundene Antigen "Australia-Antigen" (Au-Ag).

Da die Autoren sich mit serogenetischen Studien befaßten, war es verständlich, daß sie vorerst Familienstudien trieben, um eventuelle Erbgänge aufzudecken. Sie fanden dabei in bestimmten Regionen eine familiäre Häufung des Antigens und vermuteten einen autosomal-rezessiven Erbgang (22).

1966 fand dieselbe Arbeitsgruppe, daß bei Morbus Langdon Down, lepromatöser Lepra und später auch bei Hepatitis das Au-Antigen gehäuft zu finden war - BLUMBERG u. a. 1967 (21).

Besonders intensiv wiesen OKOCHI und MURAKAMI 1968 (104) auf die Beziehungen zwischen Leberschaden und Vorkommen des Antigens in Tokio hin. Es ergaben sich aus den serogenetischen Studien des Au-Antigens von BLUMBERG Befunde, die sowohl klinisch als auch virologisch für die Serumhepatitis von Bedeutung waren.

1968 entdeckte PRINCE (109) bei Serumhepatitisfällen ein Antigen, das er "SH-Antigen" nannte, und GOCKE und KAVEY (57) beschrieben 1969 ein "Hepatitis-Antigen", das sie bei der Serum- und der infektiösen Hepatitis fanden.

Später einigten sich die Entdecker, die wahrscheinlich identischen Antigene als "hepatitis-associated-antigen" (HAA) zu bezeichnen (Mc. COLLUM (26)).

Gegenwärtig wird auch der Begriff "Hepatitis-B-Antigen" (HB-Ag) wegen der Beziehungen zur Serumhepatitis (Hepatitis-Virus B) von vielen Autoren verwendet.

2. Eigenschaften des HAA

2.1. Morphologische Eigenschaften

Mittels Elektronenmikroskopie wurde die Morphologie des Antigens relativ gut aufgeklärt. Bereits 1968 fanden BAYER und Mitarbeiter (16) im Serum Hepatitis-Kranker runde granuläre Partikel mit 20 nm Durchmesser ohne jegliche Zentralstruktur und filamentäre Formen mit einem Durchmesser von 20 - 22 nm und ca. 100 nm Länge.

BARKER u. a. (12), ALMEIDA u. a. (5), HIRSCHMANN u. a. (65), PRINCE u. a. (109) bestätigen diese Ergebnisse. DANE u. a. (32) und später JENSON (67) und GUST (62) u. a. fanden danach noch sphärische Partikel von 42 - 45 nm Durchmesser mit äußerer und innerer Hülle und zentralem Kern. Sie wurden teilweise gemeinsam mit den kleineren Partikeln nachgewiesen. NOWOSLAWSKI u. a. (103), AHMED u. a. (1) und TAYLOR u. a. (142) wiesen die kleinen Partikel im Leberzellkern Au-positiver Patienten nach. Mit fluoreszenzmarkierten Antikörpern gelang der Nachweis der Partikel in Knochenmarkzellen (MILLMAN u. a. (97) und COYNE u. a. (31)).

Nach Ätherextraktionsversuchen gab BARKER u. a. (12) die Lipidhülle mit einer Stärke von 2 nm an. GESERICK und Mitarbeiter (45) fanden elektronenmikroskopisch eine Verkleinerung der Partikel nach Behandlung mit saurem Puffer (pH = 3,2). WRICHT u. a. (159) beschrieben, daß die großen Au-Partikel besonders bei anikterischer Hepatitis und die kleinen Formen bei der akuten Hepatitis vorkommen.

2.2. Physikalisch-chemische Eigenschaften des Au-Antigens

2.2.1. Die isopyknische Dichtgradientenzentrifugation ergab im $CsCl_2$-Dichtegradienten eine Teilchendichte von 1.20 g/ml (MILLMAN u. a. (98), BARKER u. a. (12), GERIN u. a. (42)).

2.2.2. Es ist ein Lipoproteid mit einem Molekular-Gewicht von 3×10^6 (BLUMBERG u. a. (24)).

2.2.3. In der Elektrophorese wandert es mit den $alpha_1$ und $alpha_2$-Globulinen (ALTER u. a. (8), GESERICK u. a. (50), KRASSNITZKY u. a. (77)).

2.2.4. Immunologische Stabilität

2.2.4.1. Temperatureinflüsse

Hitze
- bei 37°C 6 h stabil (KIM u. a. (73))
- bei 56°C 6 h stabil (KIM u. a. (73))
- bei 75°C 60 min. stabil(GESERICK (44))
- bei 98°C 1 min. stabil (KRUGMAN u. a. (82))

1 Stunde erhitzen auf 85°C führt zum Aktivitätsverlust (MILLMAN u. a. (98)).

Lagerung

- 70°C jahrzehntelang stabil
(BARKER u. a. (12), SHULMAN u. a. (131))

4,5°C 9 Jahre (VOLK (150))

Zimmertemperatur 4 Wochen stabil (SHULMAN u. a. (131))

27°C 6 Monate stabil (SHULMAN (131))

2.2.4.2. Säure

pH = 2 bis 5 3 h bei 37°C (KIM u. a. (73))
pH = 3 8 Wochen bei 4°C (GESERICK (44))

2.2.4.3. Alkalien

ph = 9 3 h bei 37° C (KIM u. a. (73))

2.2.4.4. Das Au-Antigen ist resistent gegenüber Äther und Desoxycholat. Dagegen tritt Antigenitätsverlust bei 1 % Dodecylsulfat und 0, 25 % Phenol auf (KROHN (81), MILLMAN u. a. (98)).

2.2.4.5. Es ist resistent gegenüber Pepsin, Trypsin, Pronase, Lipase, Amylase, Ribonuclease und Desoxyribonuclease (MILLMAN u. a. (98)).

2.3. Biochemische Analyse

Der morphologische und chemische Nachweis eines Lipidanteils und dessen Charakterisierung wurde von KIM u. a. (73, 74) erbracht.

RNS: Gehalt 5 % JOZWIAK u. a. (68)
unter 10 % des Gesamtproteins (MILLMAN u. a. (98))
sehr wenig, wenn überhaupt (GERIN u. a. (42)).

Diese Eigenschaften widersprechen nicht der Annahme, daß es sich um ein Virus handelt.

MILLMAN u. a. (98) und DANE u. a. (32) vermuteten wegen der fehlenden Nuclein-Säure, daß es sich bei den 20 nm großen Partikeln um Nebenprodukte der Virussynthese oder um Bruchstücke der Eiweißhülle handelt. Die großen sphärischen Teile sahen sie als komplettes Virus an. Nach COSSART u. a. (28) ist es möglich, daß die größeren Partikel durch in-vitro-Zusammenballung der kleineren Teile entstehen.

Die Frage, welche Teile und ob überhaupt diese Partikel Teile des Virus sind, ist noch offen, fest steht aber, daß das antigenhaltige Material infektiös ist. BARKER u. a. (13), GILES u. a. (54), GOCKE u. a. (59).

3. Bedeutung des Antigens

Nachdem schon von BLUMBERG (25, 21) erstmalig eine Beziehung des Antigens zur Leukämie, zum Morbus Langdon-Down, zum Morbus Hodgkin, zur Lepra und zu chronischen Nierenerkrankungen vermutet wurde, bestätigten andere Autoren den gehäuften Nachweis des Australia-Antigens in einer Frequenz von 10 - 30 % bei oben genannten Erkrankungen (SUTNICK u. a. (136, 137, 138), NEWMAN u. a. (102)).

Annähernd zur gleichen Zeit fand PRINCE (109) sein SH-Antigen bei polytransfundierten Patienten mit Serumhepatitis, und nachdem die Identität beider Antigene festgestellt wurde, wuchs seine Bedeutung für die Hepatitis-Diagnostik und Prophylaxe.

Die Höhe der Nachweis-Frequenz hängt von der Nachweismethode ab (z. B. ist die KBR sehr empfindlich). SHULMAN und BARKER (131) untersuchten Serum von Freiwilligen, denen SH-Antigen in wöchentlichen Abständen infun-

diert wurde und fanden das Antigen bei Verlaufsstudien früher oder später in 98 %.

Die meisten Autoren sagen aus, daß das Antigen ausschließlich bei der Serumhepatitis gefunden wird, andere glauben auch an ein Auftreten des HAA bei der infektiösen Hepatitis. Nach ALMEIDA (7) liegt dieser Widerspruch darin begründet, daß beide Erkrankungen schwer histologisch voneinander abzugrenzen sind, so daß man noch nicht mit Sicherheit sagen kann, ob es sich dabei um eine oder zwei Krankheiten handelt.

Bei typisch infektiöser Hepatitis in Endemien wird das Antigen aber sehr wenig bzw. gar nicht gefunden (LANGE (86), MOSLEY (100), WEWALKA (157)). Besonders gut gelingt der Nachweis im Inkubationsstadium und in den ersten Erkrankungswochen der SH und verschwindet bereits vor Abheilung der Erkrankung nach 3 - 8 Wochen (BARKER (13), GOCKE (57), GROB (61), SCHNEEWEISS (121), GILES (54), GNAN (56), KRASSNITZKY (77), LANGE (86), KABOTH (69)).

Bei der chronischen Hepatitis ließ sich das Antigen mit der KBR von 87 - 98 % (KABOTH (69), SHULMANN (131)) nachweisen, wobei die Frequenz bei der chronisch persistierenden Form nach einigen Autoren höher liegt als bei der chronisch-aggressiven Form (BARKER (15), LONDON (89), KRASSNITZKY (77)).
Nach KABOTH (69) liegen die Au-Werte bei der posthepatitischen Cirrhose nach der Serumhepatitis höher als bei Cirrhosen anderer Ätiologie, so daß sich ein Zusammenhang zwischen Serumhepatitis, chronisch persistierender Hepatitis und posthepatitischer Cirrhose anbietet.

Die Persistenz des Antigens und damit die Neigung zu einer chronischen Hepatitis scheint teilweise mit einer Schwäche des Immunsystems verbunden zu sein, wie die bei Patienten mit Leukosen, Down-Syndrom, Lepra und chronischer Nieren-Insuffizienz erhobenen Befunde andeuten. (GESERICK (50), BLUMBERG (23), SANWALD (118), SUTNICK (136), TURNER (147)).

Da das Antigen schon vor dem Positivwerden anderer laborchemischer Befunde im Serum nachweisbar ist und bei dem Übergang in chronische Formen persistiert, eignet es sich für Verlaufskontrollen der Erkrankung. Da es andererseits auch bei Gesunden vorkommt (Carrier), bietet sich der Nachweis des Antigens für Screening-Tests an.

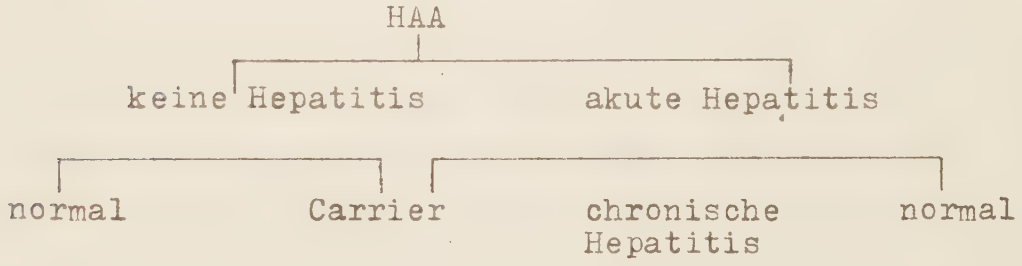
Die Wichtigkeit der Screening-Tests für die Erfassung der Virus-Hepatitis wird deutlich, wenn man bedenkt, daß im Jahr ca. 20.000 Hepatitis-Erkrankungen in der DDR gemeldet werden (Statistisches Jahrbuch 1972), wobei nur die ikterischen Fälle meldepflichtig sind und damit durch die Meldung erfaßt werden. Die Angaben über die anikterischen Formen schwanken je nach diagnostischer Methode und epidemiologischer Situation zwischen 50 und 90 Prozent (LANGE u. a. (87), REDDEMANN u. a. (116), RENGER u. a. (117)). Diese Fälle müssen, wenn man die echte Verbreitungsquote ermitteln will, zu den gemeldeten Fällen hinzugefügt werden. Da das Haupterkrankungsalter an Hepatitisepidemien in der Vorschul- und Schulzeit liegt, zählt sie zu den Kinderkrankheiten. (ANDERS, (9) SCHREIER (125), TECHMANN (143)). Besonders begünstigt wird die Verbreitung der Erkrankung durch den engen Kontakt der Kinder in Kinder-Einrichtungen und Kinder-Kollektiven (COUTELLE (30), SCHNEEWEISS (122)).
Die Erfassung der abortiven Verlaufsformen ist um so wichtiger, da kurzfristige Enzymerhöhungen bei inkubierten Personen flüchtige Leberaffektionen vermuten lassen.

Auf Grund fehlender weiterer Parameter lassen sie sich aber nicht beweisen. Um diese Fälle als spätere Infektionsquellen in Kinderkollektiven auszuschalten (WAGENKNECHT u. a. (152)) und eine mögliche chronische Lebererkrankung zu vermeiden (STOGMANN (134)), wäre die Au-Antigen-Bestimmung für Screening-Tests eine echte Bereicherung für die Kinderheilkunde.

4. Infektionsweg des Australia-Antigens

1. Allgemeine Infektion

Nach Kontakt mit Au-Antigen gibt es nach DUDLEY u. a. (36) folgende Reaktionsmöglichkeiten:



D. h. nach Eindringen des HAA in die Blutbahn kommt es entweder

a) zu einer akuten Hepatitis oder

b) der Patient bleibt klinisch gesund.

GOCKE (57) konnte bei 22 von 42 Empfängern = 50 % von HAA-haltigem Blut die Ausbildung einer Hepatitis nachweisen, insgesamt 31 = 74 % entwickelten entweder eine Antigenämie, eine Hepatitis oder wurden Antikörperträger. Dagegen zeigten nur 8 von 126 Patienten = 6 % eine Hepatitis nach Empfang von Au-negativem Blut. Von anderen Autoren wurden diese Ergebnisse bestätigt, so daß die Infektiosität des antigenhaltigen Materials bewiesen zu sein scheint.

Nach einer akuten Hepatitis kann das Au-Antigen bei weiteren Verlaufskontrollen im Blut nachweisbar bleiben, wobei der Patient entweder klinisch gesund sein kann (Carrier-Status) oder klinisch der Ubergang in eine chronische Hepatitis vorliegt. Dieses Persistieren des Antigens beim Übergang in die chronische Hepatitis-Form tritt so häufig auf, daß man es für einen Chronifizierungsfaktor bei der Ausbildung der chronischen Hepatitis hält. (KRASSNITZKY (77), PRINCE (111)).
Das Endstadium in diesem Falle wäre dann die posthepatitische Cirrhose.

Andererseits kann es aber auch zur Ausheilung der akuten Hepatitis nach HAA-Infektion kommen.
Bleibt der Patient klinisch gesund, kann der Au-Antigen-Nachweis bei Verlaufskontrollen negativ ausfallen oder es tritt der "Carrier-Status" ein.
Neben der Übertragung des Antigens von Mensch zu Mensch auf der Basis reiner epidemiologischer Faktoren wurden aber auch besonders von BLUMBERG u. a. (22) kurz nach der Entdeckung des Antigens genetische Faktoren für die Verbreitung des Antigens diskutiert. Diese Meinung entstand bei der Arbeitsgruppe Blumbergs dadurch, daß sie ihre Untersuchungen besonders in den stark durchseuchten Gegenden wie Philippinen, Neu-Guinea und Peru in Form von Familienstudien durchführten. Trotzdem konnten damals von ihnen auch infektiöse Ursachen nicht ganz ausgeschlossen werden. Man glaubte, daß eine genetisch bedingte Empfänglichkeit für das Au-Antigen und der direkte Kontakt mit dem Antigen zusammentreffen müssen, wenn eine Erkrankung auftreten soll (21). Treffen Disposition und Exposition zusammen, erkrankt der Patient.
Damit wären die HAA-empfänglichen Menschen für das

Auftreten von einer chronischen Hepatitis, einer Leukose, Morbus Hodgkin, Morbus Langdon-Down und der Lepra disponiert.

Interessant ist in diesem Zusammenhang die Frage nach dem Infektionsweg des Au-Antigens von der Mutter auf das Kind während der Gravidität.

2. Infektionsweg von der Mutter auf das Kind

Seit der Entdeckung GREGGs (60), daß eine Virus-Erkrankung der Mutter in der Frühgraviditität zu Mißbildungen am Kind führen kann, ist die Frage der Keimschädigung durch Viren und deren Wirkungsweise weltweit diskutiert worden.

Übereinstimmung in den Meinungen herrscht nur darin, daß der Embryo bei der Erkrankung der Mutter im 1. Trimenon der Graviditität - also während der Organogenese (Embryonal-Periode) am meisten gefährdet ist, wobei die Stärke der Schädigung von der Eigenschaft des Virus, der Infektionsdosis und der Reaktionsweise der befallenen Organe abhängt (TÖNDURY (145).

Vorausgehen muß eine Virämie der Mutter, z. B. mit Rubeolen-Viren. Die Virusteilchen gelangen auf dem Blutwege an die Inplantationsstellen und befallen das Chorionepithel und die Zottengefäße.
Über die V. umbilicalis gelangen sie in den embryonalen Keimling und infizieren zuerst das Endocard. Nekrotische Endocardzellen gelangen über das Herz in die Aorta und breiten sich über die Arterienbahnen aus und führen zu Blutungen und Zellnekrosen und deren Folgen TÖNDURY (145).

Je jünger die Keimlinge sind, um so ausgedehnter sind die Nekrosen, je älter sie werden, um so mehr kommt die gewebsspezifische und organspezifische Affinität zum Vorschein.

Außer den Nekrosen werden Riesenzellen bei den Keimlingen bis zu einem Alter von 8 Wochen gefunden, die nach TÖNDURY (145) als Ausdruck einer Leistungssteigerung der Zellen anzusehen sind, da andere Abwehrmöglichkeiten auf äußere Einwirkungen noch nicht vorhanden sind. Veränderungen an Linse, Endo- und Myocard und Gefäßen treten nach Infektionen der Mutter in der 1. bis 8. Schwangerschaftswoche mit Röteln und Mumps auf.

Es steht aber nach TÖNDURY (145) und ERMERT (39) weiterhin fest, daß auch mit einem Übertritt der Grippe-, Varizellen-, Vaccine-, Poliomyelitis- und vor allem der Hepatitis-Viren im 1. Trimenon der Gravidität gerechnet werden muß.
Leider konnte zum Zeitpunkt der Untersuchungen der Embryonen von TÖNDURY und ERMERT das Au-Antigen noch nicht bestimmt und damit seine Existenz noch nicht nachgewiesen werden.

Anders liegen die Dinge in der Fetal-Periode des Keimlings, die nach dem 3. Monat, in dem die Placenta-Ausbildung beendet worden ist, beginnt. HUMPHREY (66) sagt aus, daß der Fet nach Ausbildung der Placenta ab 2. Hälfte der Gravidität selbst Antikörper bildet, allerdings in ungenügendem Ausmaß. Da IgA und IgG aber leicht die Placenta passieren, werden die mütterlichen Antikörper in ausreichendem Maße über die Placenta übertragen, so daß nach seiner Meinung der Fet in der 2. Hälfte der Gravidität weitgehend gegen Antigeneinflüsse abgeschirmt ist.

Trotzdem haben DIETEL (34), DIBLE (33), MILLER (96), SCHUBERT (126) über Neugeborenen-Hepatitis-Fälle berichtet, so daß mit einem Übertritt des Hepatitis-Virus zu rechnen sein könnte.

Andererseits wird aber auch die perorale Übertragung des Au-Antigens post partum durch den intensiven Kontakt mit der Mutter bei der Pflege des Kindes diskutiert.

3. Carrier-Status

Bei dem "Carrier-Status" ist der Patient Antigen-Träger ohne klinische Symtomatik einer Leber-Erkrankung. Werden diese Patienten, die serochemisch unauffällig sind, leberbioptisch untersucht, so finden sich bei einer Zusammenstellung der Carrier-Fälle aus der Literatur von 83 Fällen ohne klinisch erkennbare Lebererkrankung noch 27 Fälle = 32,5 % mit pathologischer Leberhistologie (Übersicht bei GESERICK 1973 (44)).

Bei unserem Patientengut handelte es sich vermutlich um Carrier-Fälle. Zur Klärung der Frage eines Carrier-Status oder einer Lebererkrankung wurden unsere Patienten serochemisch durchuntersucht.

II. Zielstellung

1. Vorkommen des Au-Antigens

An Hand nachstehender Untersuchungen soll der Anteil Au-positiver Patienten im Berliner Randgebiet (Kreis Nauen und Brandenburg) bei gesunden schwangeren Frauen festgestellt werden, da bekannt ist, daß er in den verschiedenen geographischen Breiten sehr differiert.
Es erscheint wissenswert,den Anteil an Carrier-Fällen zu ermitteln, da bei einem Anstieg des Vorkommens von Au-positiven Patienten in der Bevölkerung auch das Risiko für alle

Empfänger steigt, nach parenteraler (speziell nach Transfusionen) oder auch nach oraler Übertragung an einer Serum-Hepatitis zu erkranken.

2. Suche nach pathologischen leberdiagnostischen Befunden

Auf den Kontakt mit Au-Antigen kann der Körper nach DUDLEY u. a. (36) in unterschiedlichster Form reagieren.

Es besteht die Möglichkeit, daß der Patient

1. nach einer gewissen Inkubationszeit (in der Literatur erscheinen sehr unterschiedliche Angaben über die Länge der Inkubation bei der Serum-Hepatitis) an einer Serum-Hepatitis erkrankt und sowohl klinisch als auch laborchemisch das ausgeprägte Bild einer Hepatitis zeigt.
   Es treten neben einem Ikterus, Temperaturen und Erbrechen Veränderungen der Serumlabilitätsproben, des Bilirubins im Serum sowie von SGOT und SGPT auf;

2. und daß trotz des Kreisens des Antigens im Blut, wobei sein Nachweis aus dem Serum mit den verschiedenen Untersuchungsmethoden gelingt, der Patient klinisch und laborchemisch keine Anzeichen einer Hepatitis zeigt (Carrier-Status).

Da unsere 7 Patientinnen mit den positiven Au-Antigen-Befunden klinisch unauffällig waren und nur im Rahmen von Reihenuntersuchungen während der Gravidität entdeckt wurden, waren neben der klinischen Durchuntersuchung die Untersuchungen des Bilirubins im Serum, Takata Ara'sche Reaktion und Transaminasen von Interesse, um aussagen zu können, ob

1. Veränderungen der Leberwerte bei klinisch gesunden Trägern mit Au-Antigen im Serum vorliegen und

2. um zu differenzieren, ob es sich um einen Carrier-Status oder eine Erkrankung der Au-positiven Schwangeren an Serum-Hepatitis handelt.

3. Übertragung des Au-Antigens von der graviden Frau auf den Feten bzw. das Neugeborene

Die Zielstellung dieser Arbeit sollte es ferner sein, festzustellen, ob das Antigen im eigenen Material von antigentragenden schwangeren Frauen auf die Neugeborenen diaplazentar übertragen werden kann oder ob sich später durch den engen Kontakt mit der Mutter bei der Ernährung durch die Muttermilch und bei der Pflege des Kindes eine Übertragung ergibt.

Die bei der Durchuntersuchung der 1023 Schwangeren gefundenen Antigenträger befanden sich noch vor der Entbindung, so daß sich eine Verlaufstudie anbot, die etwas über das Verhalten des Au-Antigens bei der Geburt, seinen eventuellen Übertritt über die Nabelschnur auf das Kind und den Nachweis der Au-Antigene bei Neugeborenen und bei Säuglingen im frühen Lebensalter aussagen sollte.

4. Untersuchung der Kinder von Au-Antigen tragenden Müttern auf klinische Veränderungen oder Mißbildungen

Bei einem eventuellen Übertritt des Au-Antigens von dem mütterlichen in den kindlichen Organismus ist je nach Alter des Keimlings mit einer unterschiedlichen Reaktionsweise auf den Antigen-Reiz zu rechnen.

Da der Zeitpunkt der Infektion der Mutter und damit auch des Keimlings nicht bekannt ist, muß einkalkuliert werden, daß die Antigenämie sowohl zum Zeitpunkt der Embryonal- als auch der Fetalentwicklung bestanden hat.

Bei einer Infektion der Embryonalzeit können Mißbildungen erwartet werden. Erfolgt ein eventueller Übertritt in der Fetalzeit, könnte eine organspezifische Wirkung, also eine Hepatitis neonatales beim Kind eintreten

Die 7 Kinder der HAA-tragenden Mütter sollen im Rahmen dieser Arbeit klinisch und labor-chemisch untersucht werden, um entweder zum Zeitpunkt der Geburt oder im Verlauf des 1. Lebensjahres eventuell vorhandene Mißbildungen oder eine Serum-Hepatitis zu finden.

III. Material und Methodik

1. Gewinnung und Aufbewahrung der Seren

Ausgehend von der gestellten Zielstellung wurden bei 1023 Schwangeren 3 - 5 ml Venenblut entnommen. Die schwangeren Frauen befanden sich alle ca. 6 Wochen vor der Entbindung. Die Blutentnahme erfolgte jeweils bei dem letzten Besuch der Schwangerenberatung, bevor der Schwangerenurlaub angetreten wurde. Innerhalb der nächsten 12 Stunden wurde aus dem Blut Serum gewonnen, das bis zur Bestimmung des Au-Antigens (Methode siehe unten) bei - 15° C im Tiefkühlfach eines Laborkühlschrankes aufbewahrt wurde. Nachdem die Antigen-Trägerinnen ermittelt wurden, erfolgte die nächste Blutentnahme bei den Au-Antigen positiven Frauen unmittelbar post partum als Nabelvenenblut. Der Untersuchungsgang entsprach dem vorigen.

Weitere Blutentnahmen erfolgten bis 2 Jahre post partum beim Säugling und Kleinkind, um eine durch den Kontakt zur Mutter entstandene Au-Antigenämie zu überprüfen.

2. Nachweismethode

Nach der Entdeckung des Antigens durch BLUMBERG 1965 erfolgte der Nachweis hauptsächlich mit der OUCHTERLONY-Technik (105). Der Nachteil dieser Methode liegt darin, daß eine vorläufige Bewertung frühestens nach 24 Stunden durchgeführt werden kann, so daß in den folgenden Jahren intensiv nach anderen Nachweis-Methoden gesucht wurde. Zum jetzigen Zeitpunkt stehen folgende Untersuchungs Methoden zum Antigen- und Antikörper-Nachweis zur Verfügung.

2.1. Immunodiffusionstest (ID)

Radiale Doppeldiffusion nach OUCHTERLONY (105) s. u.

2.2. Elektrophoretische Präzipitationsmethode

a) Überwanderungselektrophorese nach PESENDORFER u. a. = Immunoelektroosmophorese (IEOP) s. u. (107).

b) Elektrophorese im antikörperhaltigen Agarosegel nach LAURELL (88)

Das antigenhaltige Serum zeigt nach der Elektrophorese zur Anode hin ausgezogene Präzipitationslinien, deren Längen gemessen werden können.

2.3. Komplementbindungsreaktion = KBR =

complement fixation

2.4. Elektronenmikroskopie und Immun-Elektronen-Mikroskopie

Die Methode ist hochempfindlich und erlaubt den Nachweis

von Organlokalisationen (WALSH (155), ALMEIDA (6), NOWOSLAWSKI (103), VOGEL (149), TAYLER (142)) und die quantitative Bestimmung der Au-Partikeln.

2.5. Immunfluoreszenz (MILLMAN (97))

Der spezifische Antikörper wird mit Fluoreszenz-Farbstoff gekoppelt, und nach Zugabe zu einem geeigneten Substrat kann der Ag-Ak-Komplex in den Organen, z. B. Leber (MILLMAN (97)), Milz, Knochenmark und Hoden (COYNE (31)) nachgewiesen werden.

2.6. Hämagglutination (HA) (VYAS und SHULMAN (151))

2.7. Plättchenaggregationstest (PA) (MELARTIN (95))

2.8. Radioimmuntechnik (RI) (WALSH (154, 155))

Gegenwärtig dürften die aufgeführten Techniken wie folgt in bezug auf die Empfindlichkeit zu ordnen sein:

ID $\prec$ IEOP $\prec$ KBR $\prec$ PA $\prec$ HA $\prec$ RI-Techniken

In der vorliegenden Arbeit wurden für die Bestimmung des HAA die unter 2.1., 2.2. und 2.3. angeführten Untersuchungsmethoden mit nachfolgender Methodik benutzt

Zu 2.1.

Radiale Doppeldiffusion nach OUCHTERLONY (105)

Der Vorteil dieser Testmethode liegt in seiner einfachen Durchführung und seiner hohen Spezifität. Er eignet sich gut für Spezifitäts-Vergleiche; so war der Nachweis verschiedener Antigendeterminanten und Antikörperspezifitäten an diese Nachweis-Methode gebunden. Nachteilig wirkten

sich - wie schon oben erwähnt - die lange Versuchsdauer und die geringe Empfindlichkeit der Methode aus.

Durchführung:

13 x 18 cm große Platten werden, um die Haftbarkeit des Agars zu erhöhen, in 2 % Fadenagar getaucht und getrocknet und danach mit 50 ml des Puffer-Agargemisches beschichtet. Die Puffer-Agaroseschicht wird dann etwa 3 mm dick. Wir verwenden einen Tris-EDTA-Protamin-Puffer nach PRINCE (24) pH = 7,6

Zusammenstellung des Puffers:

0,01	m	Tris	=	1,21 g/1000 ml
0,1	m	NaCl	=	5,8 "
0,001	m	EDTA	=	0,37 "
1 mg/ml		Protamin-sulfat	=	1,00 "
Aqua dest.				1000,0

Als Gelmedium wird 0,8 % Agarose benutzt. Nach dem Erstarren des Agars wird ein rosettenförmiges Lochmuster ausgestanzt und der ausgestanzte Agar mit der Wasserstrahlpumpe entfernt. Der Abstand der Löcher von Rand zu Rand beträgt 3 mm, der Abstand untereinander ebenfalls 3 mm.
Das Loch im Zentrum der Rosette enthält den Antikörper in Form eines spezifisch absorbierten Hyperimmunserums vom Pferd (GESERICK u. a. (51, 52)), die randständigen Löcher die zu untersuchenden Seren.
Ein Au-haltiges Kontroll-Serum wird ständig mit verimpft. Am Außenrand der Agarplatte befinden sich ausgestanzte, mit Serum gefüllte Löcher, um ein "Abwandern der Antigene" zu verhindern (wirkt sich günstig auf den "Randeffekt" bei der Diffusion aus (KIRST)).

Nach Füllen der agarfreien Löcher mit Serum wird die Platte für die Diffusion bei 37° C in den Brutschrank gestellt.
Eine 2. Beimpfung mit Serum erfolgt nach ca. 2 Stunden, um durch eine Vergrößerung der diffundierenden Menge die Empfindlichkeit zu erhöhen. Die Reagenzien diffundieren radial in das Gel und bei stattgefundener Antigen-Antikörper-Reaktion bildet sich eine zum Antigenreservoir hin konkav gekrümmte Präzipitationslinie. Nach 24 Stunden können die Ergebnisse grob orientierend abgelesen werden. Die restlichen Serumproteine werden dann 24 Stunden in physiol. NaCl-Lös. ausgewaschen, die Platte mit Aqua dest. gespült und getrocknet und das endgültige Ergebnis auf der Platte abgelesen.

Die Präzipitationslinien ergeben folgendes Bild:

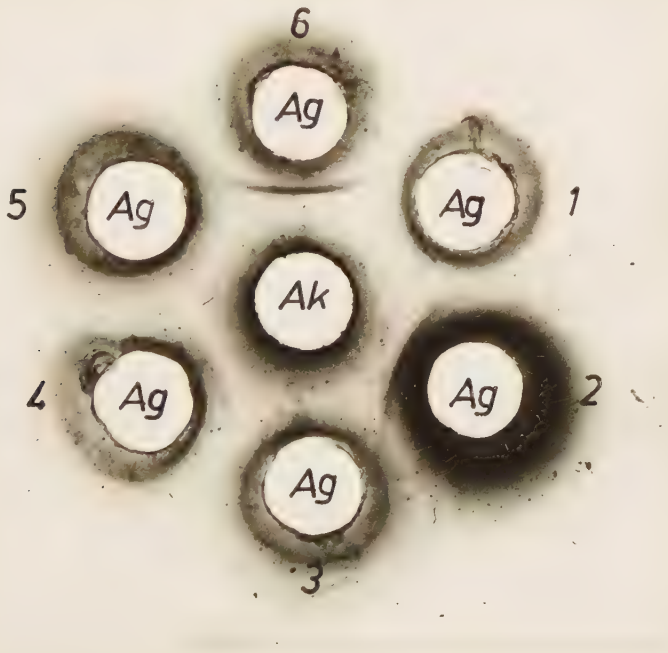


Abb. 1:

Radiale Doppeldiffusion nach OUCHTERLONY.

Starke Präzipitationslinie bei 2, schwächere Reaktionen bei 4 und 6

Ag = Antigen
Ak = Antikörper

Als Fehlerquellen wurden von SCHOBER (124) auf das "Prozonen-Phänomen" und durch GESERICK (43) auf die Entstehung "unspezifischer Präzipitate" durch bakterielle Verunreinigung oder Hämolyse der Seren hingewiesen.

Bei multitransfundierten Patienten können auch Antikörper mit Spezifität Anti-Ag auftreten (GESERICK 47, 49). Eine Unterscheidung ist durch selektive Präzipitatfärbung möglich (46, 48).

Zu 2.2.

Immunelektrophoretischer Nachweis nach PESENDORFER u. a.

Von PESENDORFER und Mitarbeiter (107) wurde nach dem Prinzip der Überwanderungselektrophorese ein Verfahren entwickelt, mit dem es gelingt, den Antigen- und Antikörpernachweis innerhalb von 2 ½ - 3 ½ Stunden zu erbringen. Ähnliche Verfahren wurden von anderen Autoren beschrieben ALDARIA (4), DUQUESNOY (37), GOCKE (58), PRINCE (108 und 110). Im englischsprachigen Schrifttum wird die Methode als Immunoelectroosmophoresis (IEOP) oder Counterelectrophoresis bezeichnet. Die Methode ist etwa 10fach so empfindlich wie der OUCHTERLONY-Test. Sie erlaubt außerdem die gleichzeitige Darstellung von Antigen und Antikörper.

Da das Au-Antigen in der Elektrophorese wie ein $Alpha_2$-Globulin nach der Anode wandert und der Antikörper sich als Immunglobulin (IgG und IgM) im Gel infolge Endosmose zur Kathode bewegt, entsteht an der Stelle der Präzipitation eine Linie, die mittels Färbung mit Amidoschwarz noch besser sichtbar gemacht werden kann.
Neben diesen für das Au-Antigen typischen Präzipitationslinien finden sich bei der Überwanderungselektrophorese länger gelagerter Seren unspezifische Präzipitationslinien. Ihre Struktur ist noch weitgehend ungeklärt. Für den geübten Untersucher sind sie aber von der echten Au-Linie gut abzugrenzen. Die Au-Antigen-Linie erscheint bei Beendigung der Elektrophorese (Wanderungsstrecke der Albuminfraktion 2 cm) leicht geschlängelt, während die anderen Präzipitationslinien ohne Krümmung verlaufen.

Durchführung

Methodik:

Um das Haften der Gelschicht zu verbessern, werden die gesäuberten 13 x 9 cm großen Platten zur Vorbereitung in 2 %igen Faden-Agar getaucht und getrocknet.
Zu diesem Zweck löst man 20 g Faden-Agar in 1000 ml Aqua dest., erhitzt unter Umrühren bis zum leichten Kochen, taucht die Gläser in die Agar-Lösung und läßt sie bei Zimmertemperatur trocknen.
Für die darauffolgende Beschichtung der Gläser wird eine Mischung aus 0,8 %iger Agarose und der 0,13 ml Barbital-Na-Acetat-Pufferlösung benutzt.

Pufferlösung:

Na-diäthylbarbituricum (Veronal-Na)	8,143 g
Na-Aceticum	6,4 g
n/10 HCL	90 ml
Aqua dest. ad	1000 ml
pH = 8,1	

25 ml der erwähnten Puffer-Agarose-Lösung werden 3 mm dick auf der Platte ausgegossen. Nach dem Erstarren stanzt man mittels einer Stanze die Löcher nach folgendem Muster:

Durchmesser für 1 Loch	= 4 mm,
Abstand von Lochrand zu Lochrand	= 5 mm.

Die ausgestanzte Agarose wird mittels Wasserstrahlpumpe abgesaugt. An der Seite der Anode wird antikörperhaltiges Serum, an der Seite der Kathode wird das antigenhaltige Serum des Patienten eingefüllt. Die Löcher werden bis zum Rand gefüllt, was einer Menge von ca. 20 nl entspricht.

Zur Kontrolle wird in das letzte Loch ein Antigen enthaltenes Serum eingefüllt.

Als Antiserum wird spezifisch absorbiertes Anti-Au vom Pferd verwendet.

Die Platte wird in die Elektrophorese-Kammer eingebracht, die mit Pufferlösung gefüllt ist. Mit Filterpapier wird die Verbindung von der Glasplatte zur Pufferlösung hergestellt.
Die Stromstärke beträgt 32 mA bei 100 V.
Nach 2 ½ - 3 ½ Stunden, wenn die Wanderungsstrecke der Albuminfraktion 1,7 - 2 cm beträgt, kann das Ergebnis abgelesen werden. Die Präzipitationslinien sind dann schon gut sichtbar.

Um die Färbung der Au-Präzipitate vorzubereiten, werden die anderen Proteine, die nicht präzipitiert sind, in einer 24-stündigen Wäsche mit physiologischer NaCl-Lösung ausgewaschen und die Platten danach 3 Stunden in Aqua dest. gewässert und unter Filterpapier 6 - 7 Stunden getrocknet. Es erfolgt jetzt ein erneutes Abwaschen der Filterpapierreste in Leitungswasser und die Färbung in 0,1 - 0,5 % Amidoschwarz-Lösung von folgender Zusammensetzung:

1 g	Amidoschwarz
700,0	Methanol
200,0	Aqua dest.
100,0	Eisessig

Die Färbezeit beträgt 30 Sekunden.

Danach erfolgt eine Entfärbung des Agars in dem Lösungsmittel des Farbstoffs.

Es ergeben sich dann nachstehende Bilder:

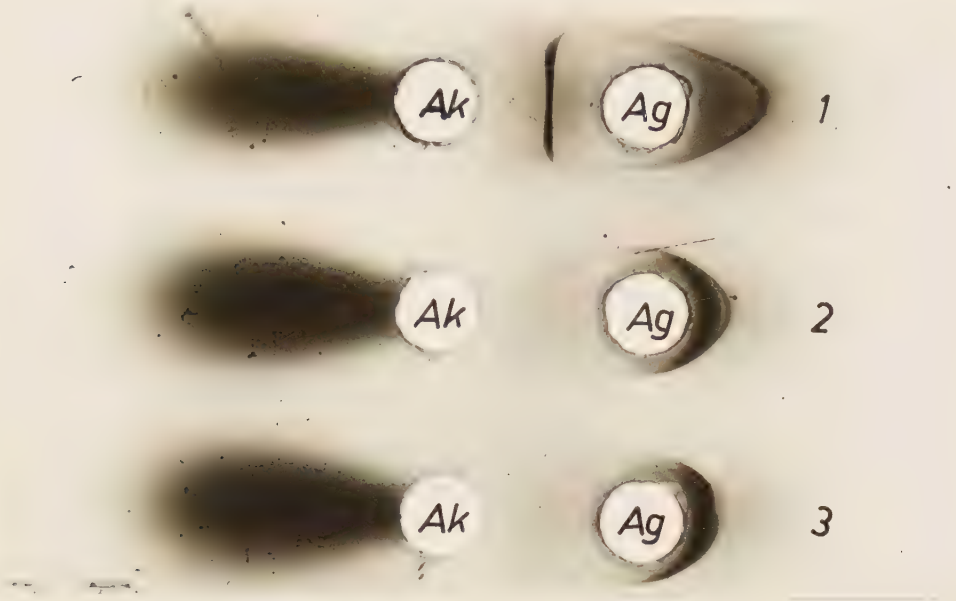


Abb. 2: Überwanderungselektrophorese nach PESENDORFER
Deutliche Präzipitationslinie bei 1.

Ag = Antigen
Ak = Antikörper

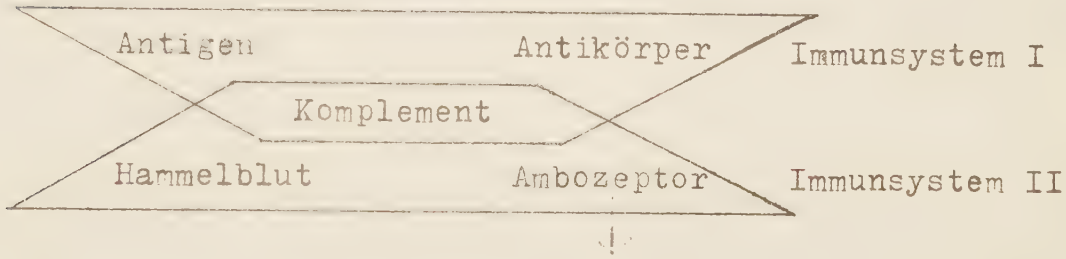
Auf Grund der Einfachheit der Methode und ihrer Schnelligkeit ist sie für Screeningteste geeignet.

2.3. KBR

Die KBR findet Verwendung bei der serologischen Feststellung verschiedener Antigene mittels komplementbindender Ag-Ak-Reaktion.
Die Methode wurde erstmalig von SHULMAN und BARKER (131), später von PURCELL u. a. (115) zum HAA-Nachweis benutzt.
Viele Autoren bestätigten später die Anwendbarkeit der Methode bei der Au-Antigen-Bestimmung (ALARCON (3), BARKER (14), MAYNARD (94), NEWMAN (102), PRINGLE (113), SCHMIDT (120), SCHNEEWEISS (121), SCHOBER (123), TACKE (139), THULSTRUP (144)). Eine ausführliche Beschreibung findet man bei TACKE 1974 (141).

Ihr Vorzug liegt hauptsächlich in ihrer hohen Empfindlichkeit beim Au-Antigen-Nachweis. Im Vergleich zur ID ist die Empfindlichkeit 100 - 10.000-fach größer. Außerdem sind quantitative Bestimmungen des Antigens für Verlaufskontrollen damit möglich. Sie eignet sich besonders gut für den Nachweis des Antigens in geringen Konzentrationen, so daß wir sie für den Nachweis des Au-Antigens in den Säuglings-Bluten und der Muttermilch anwandten.

Die KBR ist eine Ag-Ak-Reaktion, die in Gegenwart von Komplement abläuft. Dabei reagieren 2 Immunsysteme miteinander. Das Immunsystem I besteht aus Antigen und Antikörper. Das Immunsystem II besteht aus Hammelblut und Ambozeptor, das Bindeglied beider Systeme ist das Komplement.



Spez. Immunkörper, die Blutkörperchen hämolysieren (Hämolysine)

Sind im Patienten-Serum Au-Antigene vorhanden, läuft eine Ag-Ak-Reaktion ab, und das Komplement wird verbraucht. Da diese Reaktion nicht sichtbar verläuft, wird zum Nachweis das hämolytische System dazugegeben. Bei abgelaufenen Ag-Ak-Reaktionen können die Hammel-Erythrozyten nicht hämolysiert werden, da das Komplement nicht mehr zur Verfügung steht, die Reaktion ist positiv. Erscheinen dagegen die Hammelerythrozyten hämolysiert, ist die Reaktion negativ.

Reagenzien

1. Patientenserum und Muttermilch

Das bei minus 20° C aufbewahrte Serum wird bei Versuchsbeginn schnell aufgetaut und bei 56° C 30 Minuten lang das Eigenkomplement zerstört.
Untersucht wird das Serum in einer Verdünnung 1:10.

2. Antikörper

Die Testresultate sind weitgehendst von der Art der eingesetzten Antiseren abhängig (SCHMIDT (120), TACKE (139), TACKE (140)). Sowohl Iso- als auch Heteroantikörper finden Verwendung. Verwandt wurden Au-Antikörper vom Kaninchen (Antiserum BO_2, ein spezifisch absorbiertes Hyperimmunserum) in einer Verdünnung 1:500.

3. Komplement

Das Komplement wird mittels Titration aus dem Serum von Meerschweinchen, das zur Stabilisierung 24 Stunden eingefroren wurde, gewonnen und 1:15 verdünnt.

4. 2 % Hammelblutsuspension, die in Alsever-Lösung konserviert und vorher mit Puffer-Lösung ausgewaschen werden muß.

Alsever-Lösung:

24,6	g	Glucose
9,6	g	Natriumcitrat
5,04	g	NaCl
Aqua dest.		1.200 ml

5. Ambozeptor

Der Ambozeptor ist ein mit Phenol versetztes, 30 Minuten bei 56° C inaktiviertes Hyperimmun - Serum gegen Ham-

melblut vom Kaninchen. Es wird vom Sächsischen Serumwerk Dresden geliefert, für jede Charge titriert und bei + 4° C im Kühlschrank gelagert.
Durch Mischen der zweiprozentigen Hammelblutsuspension mit dem Ambozeptor 1:1 erhält man das hämolytische System, das bei 3° - 6° C bis zur Verwendung aufbewahrt wird (2 Tage haltbar).

Im Hauptversuch wurden gemischt:

0,05 ml Serum-Verdünnung 1:10 bis 1:80 verdünnt
0,05 ml Veronal-Puffer-Lösung
0,05 ml Antikörper (Kaninchen BO_2 1:500)
0,05 ml Komplement

Es werden als Serum-, Komplement- und Antikörperkontrolle Röhrchen mit folgendem Inhalt mitgeführt:

1. Serumkontrolle:

   0,05 ml Serum-Verdünnung
   0,1 ml Veronal-Puffer-Lösung
   0,05 ml Komplement

2. Komplementkontrolle:

   0,15 ml Veronal-Puffer-Lösung
   0,05 ml Komplement

3. Antikörperkontrolle

   0,05 ml Antikörper-Verdünnung
   0,1 ml Veronal-Puffer-Lösung
   0,05 ml Komplement

Nach kräftigem Schütteln werden die Röhrchen bei 4° C bis 20 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt. In

dieser Zeit läuft die Ag-Ak-Reaktion ab. Danach gibt man zur Darstellung 0,1 ml vom hämolytischen System dazu, mischt gut und setzt die Versuchsröhrchen bei 37° C ins Wasserbad, bis in den Kontrollröhrchen das hämolytische System und die Antikörperkontrolle gelöst sind. Dauer: ca. 5 bis 10 Minuten.

Danach wird der Versuchsansatz visuell bei Tageslicht gegen das Fensterkreuz abgelesen und beurteilt. Die Scala der Beurteilung erstreckt sich von einfach bis viermal positiv. Durch das Mitführen eines positiven und eines mit Sicherheit negativen Patientenserums wird die Empfindlichkeit des Ansatzes geprüft.

Herstellung der Veronal-Puffer-Lösung für KBR

4,6 g Veronal
1,0 g $MgCl_2 \times 6\ H_2O$
0,1 g $CaCl_2 \times 2\ H_2O$

Substanzen in 500 ml heißem Aqua dest. auflösen.

3,0 g Veronal-Na
2,52 g $NaHCO_3$
83,8 g NaCl

zugeben, auf Zimmertemperatur abkühlen, mit Aqua dest. auf 2.000 ml auffüllen.

Die Stammlösung durch Schott-Ganzglasfilter G 5 steril filtrieren und im Kühlschrank bei 3 - 6° C aufbewahren.
Gebrauchslösung (pH = 7,3 - 7,4):
1 Teil Stammlösung + 4 Teile steriles Aqua dest.

Es wurden folgende Fälle mittels radialer Doppeldiffusion nach OUCHTERLONY (105), der Überwanderungselektrophorese nach PESENDORFER u. a. (107) und der Komplementbindungsreaktion (131) untersucht.

C a s u s I

M u t t e r :

Anamnese: Röteln, keine Hepatitis, keine Transfusionen, keine Erkrankungen I. para

Blutuntersuchungen

Datum	Material	Zeitpunkt d.Entnahme	Au-Antigen	Klinischer Befund	serologischer Befund
9.6.1971	VB	36 Tage a.p.	pos.	o. B.	-
26.2.1972	VB	226 Tage p.p.	pos.	o. B.	SGOT:11 IE SGPT: 2 IE Bili i. S. 0,23mg % Takata ara 86 mg%

K i n d : Partus am 15. 7. 1971 - komplikationslos
weibliches Neugeborenes

Blutuntersuchungen

Datum	Material	Zeitpunkt d.Entnahme	Au-Antigen	Klinischer Befund	serologischer Befund
15.7.1971	NVB	Partus	neg.	o. B.	-
3.11.1971	VB	111 Tage p.p.	neg.	o. B.	-
26.2.1972	VB	226 Tage p.p.	neg.	o. B.	SGOT: 11 IE SGPT: 3,5 IE Bili: normal Takata ara: 90 mg%

NVB = Nabelvenenblut
VB = Venenblut
a.p. = ante partum
p.p. = post partum
p. = partus
Bili i. S. = Bilirubin im Serum

C a s u s II

M u t t e r :

Anamnese: Scharlach, Mumps, Varizellen
keine Hepatitis, keine Transfusionen
I. para

Blutuntersuchungen:

Datum	Material	Zeitpunkt d. Entnahme	Au-Antigen	Klinischer Befund	serolog. Befund
21.8.1971	VB	54 Tage ante part. (a.p.)	pos.	o. B.	-
26.2.1972	VB	135 Tage p.p.	pos.	o. B.	Bili i.S.: normal SGPT: 4 IE SGOT: 12 IE

K i n d : Partus am 14. 10. 1971 - komplikationslos
männliches Neugeborenes

Blutuntersuchungen:

Datum	Material	Zeitpunkt d.Entnahme	Au-Antigen	Klinischer Befund	serolog. Befund
14.10.1971	NVB	Partus	neg.	o. B.	-
18.101971	VB	4. Tag p.p.	neg.	o. B.	-
26.2.1972	VB	135. Tag p.p.	neg.	o. B.	Bili i.S.: normal SGPT: 4 IE SGOT: 13 IE Takata ara: 90 mg %

C a s u s III

M u t t e r :

Anamnese: 1967 2mal Meniskus-Op.
Masern, Pertussis, Röteln
1962 Gallenkolik
1967 Unterleibs-Op.
1968 Hepatitis-Kontakt
Keine Transfusionen
II. para

Blutuntersuchungen:

Datum	Material	Zeitpunkt d.Entnahme	Au-Antigen	Klinischer Befund	serologischer Befund
27.4.1971	VB	24 Tage a.p.	pos.	o. B.	-
19.2.1972	VB	274 Tage p.p.	pos.	o.B.	Bili i.S.: normal SGOT: 15,5 IE SGPT: 2 IE

K i n d : Partus am 21. 5. 1971 - komplikationslos
weibliches Neugeborenes

Blutuntersuchungen:

Datum	Material	Zeitpunkt d.Entnahme	Au-Antigen	Klinischer Befund	serologischer Befund
21.5.1971	NVB	Partus	neg.	o. B.	-
19.2.1972	VB	274 Tage p.p.	neg.	o. B.	Bili i.S.: normal SGOT: 13 IE SGPT: 3 IE

C a s u s IV

M u t t e r :

Anamnese: 1953 Appendektomie
1959 Hepatitis
1963 Gallenkolik u. Operation
1968 nach Unfall 6 Transfusionen
II. para

Blutuntersuchungen:

Datum	Material	Zeitpunkt d. Entnahme	Au-Antigen	Klinischer Befund	serologischer Befund
17.5.1971	VB	3 Tage a.p.	pos.	o. B.	-
19.2.1972	VB	275. Tag p.p.	pos.	o. B.	Bili i.S.: 0,34 mg% Takata ara: 83 mg% SGOT: 6,5 IE SGPT: 3,5 IE

K i n d : Partus am 20. 5. 1971 - komplikationslos
weibliches Neugeborenes

Bluturtersuchungen:

Datum	Material	Zeitpunkt d. Entnahme	Au-Antigen	Klinischer Befund	serologischer Befund
20.5.1971	NVB	Partus	neg.	o. B.	-
12.8.1971	VB	84 Tage p.p.	neg.	o. B.	-
19.2.1972	VB	275 Tage p.p.	neg.	o. B.	Bili i.S.: normal SGOT: 12 IE SGPT: 8 IE

C a s u s V

M u t t e r :

Anamnese: Epilepsie
seit 1970 rez.Pyelitis
keine Hepatitis
keine Transfusionen
I. para

Blutentnahmen:

Datum	Material	Zeitpunkt d.Entnahme	Au-Antigen	Klinischer Befund	serologischer Befund
12.2.1970	VB	4 Tage a.p.	pos.	o. B.	-
8.10.1972	VB	2,8 Jahre p.p.	pos.	o. B.	Bili i.S.: 0,33 mg% Takata ara: 79 mg% SGOT: 10,5 IE SGPT: 7 IE

K i n d : Partus am 16. 2. 1970 - komplikationslos
weibliches Neugeborenes

Blutentnahmen:

Datum	Material	Zeitpunkt d.Entnahme	Au-Antigen	Klinischer Befund	serologischer Befund
16.2.1970	NVB	Partus	neg.	o. B.	-
8.10.1972	VB	2,8 Jahre p.p.	neg.	o. B.	Bili i.S.: 0,88 mg% Takata ara: 89 mg% SGOT: 7 IE SGPT: 7 IE

C a s u s VI

M u t t e r : Anamnese: Röteln
II. para

Blutentnahmen:

Datum	Material	Zeitpunkt d.Entnahme	Au-Antigen	Klinischer Befund	serologischer Befund
1.2.1970	VB	4 Tage a.p.	pos.	o. B.	-
15.2.1970	VB	10 Tage p.p.	pos.	o. B.	Bili i.S.: 0,59 mg% SGOT: 9 IE SGPT: 8 IE
27.9.1972	VB	2,7 Jahre p.p.	pos.	o. B.	Bili i.S.: 0,3 mg% SGOT: 15,5 IE SGPT: 5,5 IE

K i n d : Partus am 5. 2. 1970 - komplikationslos
weibliches Neugeborenes

Blutentnahmen:

Datum	Material	Zeitpunkt d.Entnahme	Au-Antigen	Klinischer Befund	serologischer Befund
5.2.1970	NVB	Partus	neg.	o. B.	-
27.9.1972	VB	2,7 Jahre p.p.	neg.	o. B.	Bili i.S.: 0,4 mg% SGOT: 8 IE SGPT: 1 IE

C a s u s VII

M u t t e r :

Anamnese: Pertussis, Masern
1967 Hepatitis-Kontakt
1968 Blut-Transfusion
1970) Pyelitis m. Rezidiv
1971)
I. para

Blutentnahmen:

Datum	Material	Zeitpunkt d.Entnahme	Au-Antigen	Klinischer Befund	serologischer Befund
28.1.1970	VB	6 Tage a.p.	pos.	o. B.	-
27.9.1972	VB	2,7 Jahre p.p.	neg.	o. B.	Bili i.S.: 0,32 mg% Takata ara: 91 mg% SGOT: 8 IE SGPT: 7 IE

K i n d: Partus am 3. 2. 1970 - komplikationslos
weibliches Neugeborenes

Blutentnahmen:

Datum	Material	Zeitpunkt d.Entnahme	Au-Antigen	Klinischer Befund	serologischer Befund
3.2.1970	NVB	Partus	neg.	o. B.	-
27. 9.1972	VB	2,7 Jahre p.p.	neg.	o. B.	Bili i.S.: 0,3 mg% Takata ara: 85 mg% SGOT: 9,5 IE SGPT: 1 IE

Ergebnisse

In der Zeit von Januar 1971 bis Januar 1972 untersuchten wir im Randgebiet von Berlin die Seren von 1023 schwangeren Frauen mittels des radialen Doppeldiffusions-Testes nach OUCHTERLONY und mittels der Überwanderungs-Elektrophorese nach PESENDORFER. Bei 7 dieser Frauen gelang der Au-Antigen-Nachweis aus dem Blut während der 24. bis 35. Schwangerschaftswoche. 0,7 % der untersuchten schwangeren Frauen waren also Au-Antigen-Träger. (Siehe Tabelle I)

Tabelle I

Au-positive Befunde bei schwangeren Frauen

n-Untersuchte	Grav. mens VIII	180. Tag post partum
1023	7 Au + = 0,68 %	6 Au + = 0,58 %

Zur Abklärung einer Hepatitis wurden die 7 Au-Antigen positiven Mütter klinisch und laborchemisch untersucht. Es wurden Bilirubin im Serum, Takata-Reaktion und Serumtransaminasen (SGOT, SGPT) untersucht, wobei sich keine pathologischen Befunde ergaben. Klinisch waren die Patienten gesund. (Siehe Tabelle II)

Post partum wurden die Nabelvenen-Seren der 7 Neugeborenen ebenfalls nach den Methoden von OUCHTERLONY und PESENDORFER untersucht, in den Fällen 1 - 4 wurden auch die KBR bestimmt. In keinem der Seren gelang der Nachweis des Australia-Antigens. Weitere Untersuchungen der Seren erfolgten in der Zeit vom 2. bis 22. Monat und auch in diesen Serum-Proben der Kinder blieb der Au-Antigen-Nachweis negativ.
Nur im Fall 3 war es möglich, am 4. Tag p.p. die Muttermilch zu untersuchen. In den Untersuchungsmethoden OUCHTERLONY, PESENDORFER und KBR ließ sich kein Au-Antigen nachweisen.
Alle 7 Kinder wurden komplikationslos entbunden, zeigten keine Mißbildungen und waren klinisch bis zu 2,8 Jahren p.p. gesund. (Siehe Tabelle III)

Tabelle II

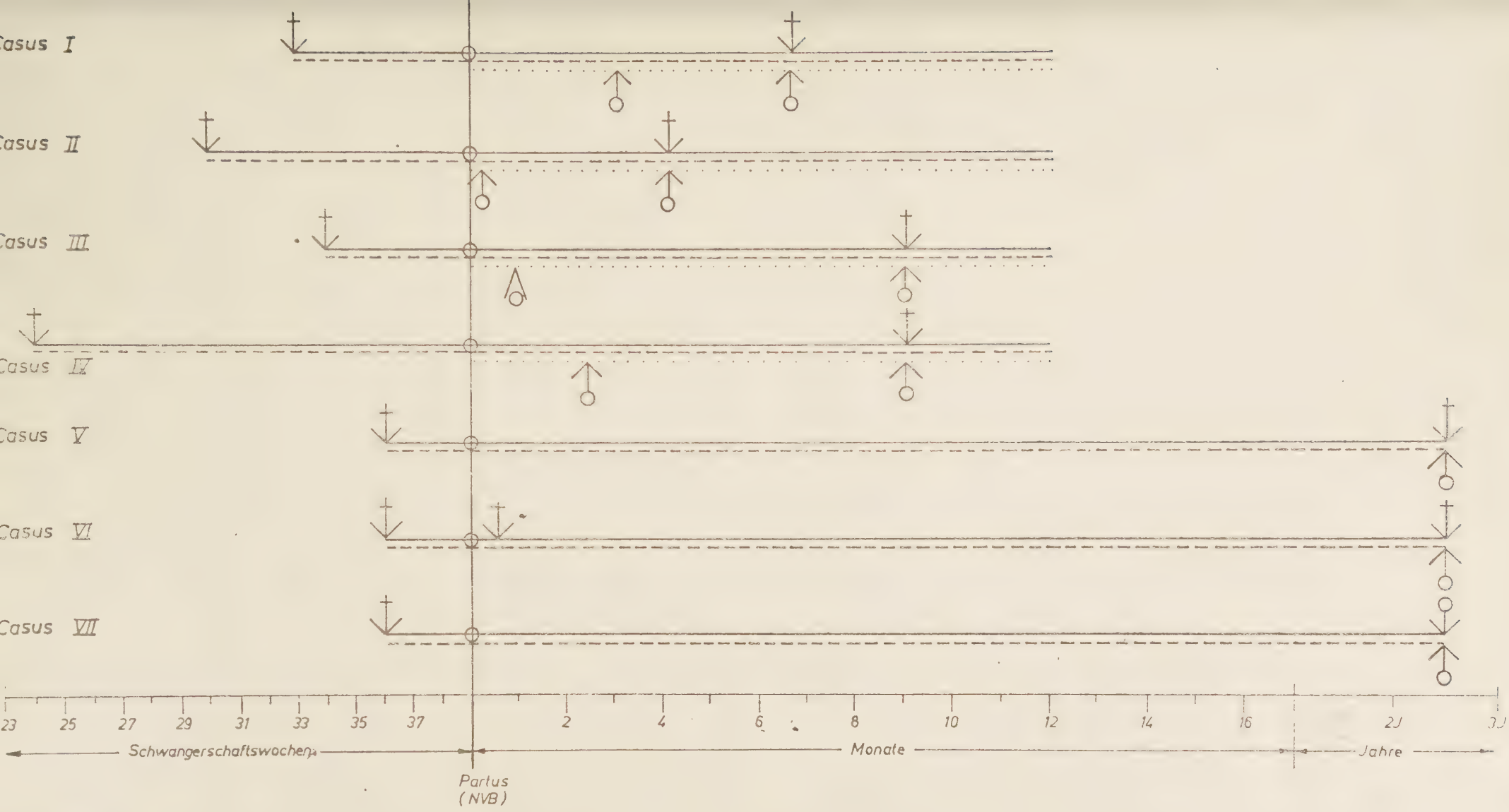
mische Untersuchungen bei Mutter und Kind:

Mutter							Kind				
Zeitpunkt d. Entnahme		Au-Ant.	SGPT (JE)	SGOT (JE)	Bili i. Ser.	Takataara mg %	Au-Ant.	SGPT (JE)	SGOT (JE)	Bili i.Ser.	Takataar mg %
36 T	a. p.	pos.					–				
NVB	p.						neg.				
111 T	p. p.						neg.				
226 T	p. p.	pos.	3,5	11	normal	90	neg.	2	11	normal	86
54 T	a. p.	pos.					–				
NVB	p.						neg.				
4 T	p. p.						neg				
135 T	p. p.	pos.	4	12	normal	–	neg	4	13	normal	90
24 T	a. p.	pos.					–				
NVB	p.						neg				
274 T	p. p.	pos.	2	15,5	normal	–	neg	3	13	normal	–
3 T	a. p.	pos.					–				
NVB	p.						neg.				
84 T	p. p.						neg.				
275 T	p. p.	pos.	3,5	6,5	normal	83	neg.	8	12	normal	–
4 T	a. p.	pos.					–				
NVB	p.						neg.				
2,8 J	p. p.	pos.	7	10,5	normal	79	neg.	7	7	normal	89
4 T	a. p.	pos.					–				
NVB	p.						neg.				
10 T	p. p.	pos.	8	9	normal	–	–				
2,7 J	p. p.	pos.	5,5	15,5	normal	–	neg.	1	8	normal	–
6 T	a. p.	pos.					–				
NVB	p.						neg.				
2,7 J	p. p.	neg.	7	8	normal	91	neg.	1	9,5	normal	85

ng
nahme
"
"
"

a. p. = ante partum
p. = partus
p. p. = post partum

J = Jahre
T = Tage
NVB = Nabelvenenblut



Zeichenerklärung

- ←——→ = Ouchterlony
- ←- - - - - - - - -→ = Pesendorfer
- <· · · ·

Diskussion

1. Vorkommen des Au-Antigens bei Schwangeren im Berliner Raum

Das Ergebnis von 7 HAA-tragenden Frauen unter 1023 untersuchten Schwangeren im Randgebiet von Berlin entspricht einem Vorkommen in der gesunden Bevölkerung von 0,7 %. Obwohl man bei der verstärkten Antikörperbildung in der Schwangerschaft eventuell mit einem niedriger liegenden Antigen Titer hätte rechnen können, entsprechen die erhaltenen Werte in etwa denen, die in verschiedenen Populationen anderer europäischer Länder angegeben werden.
Bekannt ist, daß die Anzahl der Au-Träger in der gesunden Bevölkerung in verschiedenen geographischen Breiten sehr differiert und außerdem Geschlechtsdifferenzen, wobei das männliche Geschlecht häufiger Antigen-Träger ist (BLUMBERG u. a. (22), HAWKES u. a. (63), auftreten.

Nach ersten Untersuchungen von Blutspendern der DDR durch GESERICK u. a. (50) wurden von BLAUÄRMEL u. a. (19) größere Zahlen mitgeteilt (15.100 Blutspender), letztere fanden dabei 0,44 % Au-Antigen-Träger, PROKOP u. Mitarbeiter (114) fanden bei 2.400 Spendern 20 positive Befunde = 0,8 %. Die Ergebnisse vorliegender Arbeit liegen etwa in der Mitte dieser angegebenen Zahlen. Annähernd gleiche Befunde werden noch von KABOTH (69) = 0,46 % aus der BRD und GOCKE (59) = 0,46 % aus den USA für Blutspender angegeben.

Wesentlich höhere Werte fanden BLUMBERG (23) mit 20,2 % bei den Cashinahua-Indianern (Peru) und PRINCE (112) mit 13 % in Taiwan und 10 % in Peru und mit 6 % in Angola und Ghana.

BLUMBERG und PRINCE machten Screening-Tests in der Normalbevölkerung. Werte für zahlreiche Länder differenziert wurden auszugsweise einer Tabelle von PROKOP entnommen (114), Tabelle IV umseitig.

Tabelle IV

Antigenfrequenz (HAA) in geographischen Regionen

Land	Per-sonen	n der Fälle	Au-pos. Pat.	%	Autor
BRD	B	5.150	24	0,46	KABOTH (69)
Dänemark	B	10.000	18	0,18	BANKE (11)
DDR	B	15.100	67	0,44	BLAUÄRMEL (19)
DDR	B	2.400	20	0,8	PROKOP (114)
Finnland	N	914	1	0,1	BLUMBERG (23)
Griechenland	N	857	15	1,8	BLUMBERG (23)
Schweiz	B	2.541	5	0,2	KRECH (80)
USA	B	1.726	8	0,46	GOCKE (59)
Australien (Ureinwohner)	N	1.807	38	2,1	BLUMBERG (23)
Südamerika/ Peru	N	100	10	10,0	PRINCE (112)
Peru (Cashinahua-Ind.)		89	18	20,2	BLUMBERG (23)
A f r i k a					
Angola	N	100	6	6,0	PRINCE (112)
Ghana	N	100	6	6,0	PRINCE (112)
Senegal	N	198	8	4,0	PRINCE (112)
A s i e n					
Taiwan	N	23	3	13,0	BLUMBERG (23)

N = Normalbevölkerung

B = Blutspender

Veränderungen der Serum-Werte bei Au-Trägern

Bei den 7 Patientinnen, bei denen Au-Antigen im Blut nachgewiesen wurde, handelt es sich um scheinbar gesunde Patientinnen, die weder eine verdächtige Anamnese (ausgenommen Casus IV), noch klinische Hinweise für eine Hepatitis zeigen.

Es könnte sich also

1. um mit Hepatitis infizierte Patienten im Inkubationsstadium
2. um Patienten mit einer leberhistologisch nachweisbaren subklinisch verlaufenden Hepatitis oder
3. um gesunde Antigenträger handeln.

OKOCHI und MURAKAMI (104) fanden bei 10 % der japanischen Blutspender Au-positive Befunde. Diese Gruppe der Spender zeigte als Zeichen der Leberzellschädigung Erhöhungen der SGPT-Werte.

Deshalb wurden die Au-Antigen-positiven Patienten auch serochemisch durchuntersucht.
Die Bilirubinwerte im Serum, Takata-Reaktion sowie die Oxalazetat Transaminasen (SGOT) und die Pyruvat Transaminasen (SGPT) waren in allen 7 Fällen zum Zeitpunkt der Geburt und nach 1 bis 2 Jahren normal. Es kann sich also nicht um Patienten im Inkubationsstadium handeln.
Die subklinische Verlaufsform ist für 6 unserer Patienten unwahrscheinlich, müßte aber für den Casus IV eventuell eingeräumt werden (die leberbioptische Untersuchung der Patientin mißlang leider aus technischen Gründen und konnte nicht wiederholt werden).

In den Serumproben der 7 Au-positiven Patienten zeigten sich keine pathologischen Werte.
Die von OKOCHI und MURAKAMI (104) gefundenen SGPT-Veränderungen konnten im vorliegenden Patientengut nicht bestätigt werden.

Über subklinische, leberhistologisch nachweisbare Hepatitiden kann dabei nichts ausgesagt werden, da leberbioptische Untersuchungen nicht durchgeführt werden konnten.

Wenn man die leberhistologischen Ergebnisse von KLINGE u. a. (76), VOLK und WECHSLER (150) und WAGNER u. a. (153) betrachtet, werden in einem geringen Prozentsatz bei serochemisch-unauffälligen Probanden pathologische leberhistologische Befunde erhoben. 21 Au-Antigen-Träger und Antikörperträger, die klinisch gesund waren, wurden von KLINGE u. a. (76) leberpunktiert. 11 davon zeigten geringe leberhistologische Veränderungen.
VOLK und WECHSLER (150) fanden bei 13 histologischen Untersuchungen der Leber von Au-Antigen-Trägern 2 Fälle, die als Restzustand einer abgelaufenen Hepatitis gedeutet werden können.

WAGNER u. a. (153) führten 25 Leberbiopsien bei Au-Antigen-Trägern durch und stellten dabei 6 chronisch-persistierende Hepatitiden und 2 Fälle von Steatosis hepatis fest.
Der weitaus größere Prozentsatz von Au-Antigen-Trägern aus der Literatur zeigte histologisch keine Krankheitszeichen, so daß man im Zusammenhang mit den negativen Serumwerten annehmen kann, daß es sich bei 6 von unseren 7 Au-Antigen positiven Patienten um echte Carrierfälle handelt. Bei dem Fall IV wären vermutlich leberhistologische Veränderungen zu erwarten.

Ist die Übertragung des Au-Antigens von der Au-positiven Mutter auf den Säugling diaplazentar möglich?

Während der Gravidität muß die Leber wesentlich mehr leisten als im Normalzustand, da der Eiweiß-Stoffwechsel bzw. der Aminosäurebedarf während der Gravidität erhöht ist. Zu dieser funktionellen Mehrbelastung kommt noch der Unterushochstand, der einen mechanischen Reiz auf die Leber ausübt.

Die größere Anfälligkeit kann ihren Niederschlag in einer Erhöhung der Eiweiß-Labilitätsproben während der Gravidität finden. Bekannt sind während der Gravidität 4 verschiedene Formen von Ikterus:

a) Ikterus als Folge von Schwangerschaftstoxikose

b) Hämolytischer Ikterus

c) Mechanischer Ikterus

d) Parenchymatöser Ikterus

Dabei macht der Parenchym-Ikterus - also z. B. die Hepatitis - einen sehr kleinen Prozentsatz der Lebererkrankungen während der Gravidität aus. COSSART (29) sagt aus, daß nach SEVER (130) eine klinische Hepatitis auf 10.000 gravide Frauen kommt, wobei wiederum dann nur ein kleiner Teil Au-Antigen positiv ist. Höher liegt allerdings der Durchseuchungsgrad mit Au-Antigen bei gesunden Schwangeren - Carrier-Fälle - in der Normalbevölkerung.

In der Literatur fanden sich folgende Aussagen über die Übertragung der Hepatitis epidemica von der Mutter auf das Kind.

STOKES (135) veröffentlichte 1954 eine Arbeit, die sich mit der Übertragung der Serumhepatitis von einem Spender auf die Empfänger 1, 3 und 5 1/2 Jahre nach der Erkrankung befaßte. Ein Jahr nach der Infektion mit B-Virus-Hepatitis wurde das Blut dieses vorher erkrankten Spenders 18 Empfängern transfundiert. Davon erkrankten 6 Empfänger an einer Hepatitis mit anschließender Cirrhose. Er beschrieb ferner ein Neugeborenes einer gesunden Mutter, das durch Sektio entbunden wurde, nicht gestillt wurde und separat von der Mutter aufwuchs und nach 8 Wochen an einem Ikterus erkrankte. Da die Transmission von der Mutter auf das Kind vermutet wurde, wurde das Blut sowohl von der Mutter als auch von dem Kind an weitere Versuchspersonen verimpft. Von 5 Empfängern kindlichen Blutes erkrankten 2 nach 75 bzw. 100 Tagen. Von den 5 Probanden , die mütterliches Blut erhalten hatten, erkrankten 3 nach 80, 90 und 91 Tagen. Alle Empfänger erkrankten ohne Ikterus, die Hepatitis wurde aber klinisch und laborchemisch nachgewiesen. Der Verfasser glaubte, die Transmission über die Placenta durch diese Übertragungsfolge bestätigt zu sehen.
Auch AIKAT (2) beschrieb 1956 in 5 Fällen die Übertragung der Hepatitis nach der 30. Schwangerschaftswoche von der Mutter auf das Kind.

LAMBERS u. a. (85), BEARD (17), GELLIS u. a. (41) und ATERMANN (10) bewiesen an Familienstudien bereits 1954, daß die Gelbsucht von klinisch gesunden Müttern auf mehrere nacheinander geborene Säuglinge übertragen werden konnte. Da bei ATERMANN (10) von den 4 nach der Hepatitis der Mutter geborenen Kindern nur 2 erkrankten, glaubte er aber nicht an eine diaplazentare Übertragung der Hepatitis. LAMBERS erwog ebenfalls konstitutionelle oder toxische Faktoren, die zu der Säuglingsgelbsucht geführt hatten.
Nach KELLER und NUTE (71), WEISSE (156), ELLEGAST u. a. (38), HEROLD (64) und DÖRFLER (35) führt gegen Ende der Gravidität die Virämie der Mutter, die an Hepatitis epidemica erkrankt ist, zu einer Hepatitis des Säuglings. 1967 untersuchte TÖNDURY (145)

totgeborene Kinder, von denen die Mutter im letzten Trimenon der Graviditität an Hepatitis erkrankt war und fand histologische Leberzellnekrosen und Leberzelldegenerate in den verschiedenen Stadien bis zur Lebercirrhose. Er schlußfolgerte daraus, daß das Hepatitis-Virus die Plazenta durchbrechen muß. Keine Aussagen konnten von den Verfassern dahingehend gemacht werden, ob es sich um eine Hepatitis epidemica oder um eine Serum-Hepatitis der Mutter gehandelt hat.
Da das Vorhandensein des Au-Antigens mit seiner Bedeutung für die Hepatitis zu diesem Zeitpunkt noch nicht bekannt war und alle oben genannten Arbeiten, die sich mit der Übertragung der Hepatitis befaßten, vor 1964 erschienen sind, sagten sie nichts über das Verhalten des Au-Antigens aus.
Auf diese Arbeiten aufbauend befaßten sich nach Bekanntwerden des Zusammenhang des Au-Antigens mit der Hepatitis mehrere Verfasser gezielt mit der Frage, ob das Au-Antigen von der Mutter auf das Kind übertragen werden kann und kamen zu den unterschiedlichsten Ergebnissen.

LONDON u. a. (89), LYONS u. a. (90), GESERICK u. a. (50), MORONI u. a. (99), SCHWEITZER u. a. (127), WRIGHT u. a. (158), HAWKES (63) und BERG (18) untersuchten diverse Nabelvenenblute von Neugeborenen und fanden in keinem Fall positive Au-Antigen-Befunde. Die angewandten Untersuchungsmethoden waren die radiale Doppeldiffusion nach OUCHTERLONY, die Überwanderungselektrophorese nach PESENDORFER und die Komplementbindungsreaktion.

Bei der Untersuchung der Kinder von Au-Antigen positiven Müttern gelang GILLESPIE u. a. (55) 16 Wochen p.p., SCHWEITZER u. a. (127) 4 Wochen p.p., WRIGHT u. a. (158) 18 Wochen p.p., GARTY u. a. (40) 10 Wochen p.p., TURNER u. a. (148) 8 Wochen p.p., COSSART u. a. (29) 5 Wochen p.p. und KRECH u. a. (78) 5 Tage p.p. der Nachweis des Au-Antigens.
Diese Verfasser zogen eine diaplazentare Transmission des Antigens in Erwägung, sie fanden das Antigen aber erst nach der Geburt im Serum der Kinder und nicht bei ihren Untersuchungen

der Nabelvenenblute. KRUGMAN u. a. (83) fanden eine Virämie des MS-2-Stammes nach parenteraler Übertragung vom 29. bis 43. Tag. Ikterus und Transaminasenanstieg zeigten sich vom 46. bis 91. Tag nach der Injektion. Damit könnten bei COSSART u. a. (29), SCHWEITZER u. a. (127) und KRECH u. a. (78) die Übertragungen diaplazentar erfolgt sein, wenn die Au-Antigenämie im letzten Trimenon der Gravidität bestanden hat. KRUGMAN u. a. (83) und GILES u. a. (53) gaben nach peroraler Infektion eine Inkubationszeit von 60 bis 160 Tagen (der Mittelwert liegt bei 90 Tagen) an. TRIPATZIS (146) bewies die Ausscheidung des Au-Antigens im Stuhl und im Urin, so daß die Kontaktinfektion des Kindes von der Mutter unter der Geburt oder später post partal bei der Pflege des Kindes bei den übrigen Verfassern nicht ausgeschlossen werden kann.
Da die Neugeborenen in den ersten 10 Tagen p.p. über keine oder sehr minimale Antikörperbildung verfügen, besteht für sie eine außerordentlich große Infektionsgefahr, so daß sich die postpartale Infektion mit Au-Antigen anbieten würde.

In der gesamten Literatur sind keinepositiven Au-Befunde in der Muttermilch gefunden worden. Auch uns gelang der Nachweis des Australia-Antigens mittels KBR, ID und IEOP in der Muttermilch nicht.
Interessant waren die Untersuchungen von SKINHOY u. a. (132), die 52 Carrier-Fälle von Au-Antigen positiven Schwangeren mittels Gelelektrophorese und radialer Doppeldiffusion untersuchten und Verlaufsstudien bei den Neugeborenen und Säuglingen machten. Sie stellten fest, daß 2 bis 6 Monate p.p. keines der Kinder Au-Antigen positiv geworden ist. Im Gegensatz dazu untersuchten sie Au-Antigen-positive Schwangere, die an einer Hepatitis erkrankt waren und fanden, daß ihre Kinder in dem ersten Monat p.p. Au-Antigen negativ waren, dagegen aber vom 2. bis 6. Monat p.p. alle Antigen positiv wurden und eine Hepatitis entwickelten. In keinem dieser Fälle gelang mit der Elektrophorese der Nachweis von Au-Antigen im Nabelvenenblut.

Nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen mehrerer Verfasser kamen drei Au-Antigen Partikelformen bei den verschiedenen Hepatitisformen im unterschiedlichen Maße vor. WRIGHT (159) wies die großen sphärischen Partikeln(42-45 nm Durchmesser) gehäuft bei anikterischer Hepatitis oder Carriern nach, die tubulären Formen fand er gehäuft bei Patienten mit chronischer Hepatitis und die kleinen sphärischen Partikelnbesonders häufig bei Patienten mit akuter Hepatitis.
JENSON u. a. (67) vermuteten, daß die größeren Teile durch in-vitro Zusammenlagerung der kleineren Teilchen entstanden, aber nicht das komplette Virus darstellten. Bereits bei den ersten elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden Beziehungen dieser Partikel zu einem Hepatitis-Virus vermutet (BARKER u. a. (12), BAYER u. a. (16)).
Die Frage, ob bzw. welche Au-Teilchen ein Virus verkörpern, ist aber noch offen.
In Auswertung der Untersuchungen von SKINHOY u. a. (132) wäre es möglich, daß die großen sphärischen Partikel, die nach WRIGHT (159) bei den Carriern gehäuft auftraten, die Plazentasperre nicht passieren konnten, während die kleineren Partikeln diaplazentar übertragen wurden und später p.p. zur Erkrankung der Säuglinge an Hepatitis führten.
Es wäre aber auch möglich, daß im Carrier-Fall die Antikörper einen so starken Schutz schaffen, daß es nicht zur Erkrankung der Mutter kommen kann. Da nach HUMPHREY (66) die Antikörper die Plazenta passieren, ist später auch das Neugeborene weitgehendst gegen den Antigen-Einfluß geschützt, so daß es auch bei einer postpartalen Infektion nicht erkrankt.
Anders liegt der Fall bei den an Hepatitis erkrankten Au-Antigen positiven Müttern, deren Kinder nach SKINHOY u. a. (132), GARTY u. a. (40), WRIGHT u. a. (158), SCHWEITZER u. a. (127) und COSSART u. a. (29) nach 4 bis 24 Wochen an einer Hepatitis erkrankten. Da die zur Infektionsabwehr bei der Mutter benötigten Antikörper ein Absinken des mütterlichen und kindlichen Antikörperspiegels zur Folge hatten, reichte der Antikörper-

schutz nicht aus, um den Ausbruch der eventuell unter der Geburt oder post partum erworbenen Infektion zu verhindern.

In neueren Arbeiten gelang aber einigen Verfassern in wenigen Fällen der Nachweis des Australia-Antigens aus dem Nabelvenenblut.
Bei der Durchsicht der internationalen Literatur wurden 5 Arbeiten, die über positive Antigen-Befunde im Nabelvenenblut berichteten, gefunden.
NEWMANN u. a. (102) beschrieben, daß von 2 Au-positiven Schwangeren in einem Fall das Nabelvenenblut des Säuglings auch Au-Antigen-haltig war.
VOLK und WECHSLER (150) berichteten von einem Zwilling, der intrauterin durch vorzeitige Plazentalösung abgestorben war und bei dem das Au-Antigen p.p. im Blut positiv war. Bei dem 2. Zwilling konnte das Au-Antigen nicht nachgewiesen werden. Beide Kinder zeigten klinisch keine Anzeichen einer Hepatitis.

Nach SCHWEITZER u. a. 1972 (128) und 1974 (129)) wurden bei den Kindern, deren Mütter 2 Monate vor der Entbindung an Hepatitis epidemica erkrankten und die Au-Antigen positive Befunde zeigten, in zwei Nabelvenenbluten das Au-Antigen mittels Immundiffusionstest (ID) und der Überwanderungselektrophorese (IEOP) nachgewiesen.

KEYS u. a. (72) fanden 1972 bei einer Graviden, die im 2. Trimenon der Gravidität an Hepatitis erkrankte, das Au-Antigen im Blut. Nach der Geburt zeigte sich bei der Untersuchung mit der Komplementbindungsreaktion auch das Australia-Antigen im Nabelvenenblut des 2.126 gr schweren Frühchens.
Auch PAPAEVANGELOU u. a. (106) berichteten 1974 über 3 positive Au-Befunde im Nabelvenenblut, nachdem sie die Nabelvenenseren von 15 Au-Antigen positiven Müttern untersucht hatten.
In der gesamten internationalen Literatur wurden also in 8 Fällen über den Nachweis des HAA-Antigens im Nabelvenenblut berichtet.

Da das bei der Vielzahl der bis jetzt auf Australia-Antigen untersuchten Mutter-Kind-Paare ein sehr geringer Prozentsatz ist, drängt sich die Frage auf: Warum wird das Antigen im Nabelvenenblut so selten gefunden, wenn doch offenbar eine Transmission über die Plazenta möglich ist?
KISTLER und SONNABEND (75) fanden mit Hilfe der Immunfluoreszenz-Methode an Schnitten fetaler Nieren Antikörper gegen ein "Fetorenales Antigen" in Hepatitis-B-Patienten, in Patienten mit Nierentumoren und in gesunden Individuen. Dieses "Fetorenale Antigen" hatte offenbar mit dem HB-Ag gemeinsame Antigendeterminanten. Antikörper gegen das "Fetorenale Antigen" zeigten auch das Australia-Antigen an, und mit den Antikörpern gegen HAA ließ sich z. T. auch das "Fetorenale Antigen" nachweisen. Es wäre also möglich, daß das im Nabelvenenblut nachgewiesene Australia-Antigen eventuell dem "Fetorenalen Antigen" entsprach.
Wahrscheinlicher ist allerdings, daß die von uns angewandten Untersuchungsmethoden nicht ausreichten, um das nur in sehr geringen Konzentrationen in dem Nabelvenenblut vorhandene HAA nachzuweisen.

Schäden bei Kindern von Müttern mit Au-Antigen im Blut

Nachdem GREGG (60) eindeutig nachweisen konnte, daß Übertragungen des Rubeolen-Virus im 1. Trimenon der Gravidität von der Mutter auf den Keimling zu Mikrocephalie, Katarakt, Taubheit oder congenitalem Vitium cordis führen können, ist die Frage, ob andere Virus-Infektionen zu ähnlichen Veränderungen am Kind führen können, immer wieder diskutiert worden. TÖNDURY (145) bewies 1962 auf Grund histologischer Untersuchungen von Keimlingen, die durch Abrasio während des 1. Trimenons der Gravidität gewonnen wurden, daß nach einer Rubeolen-Virämie

der Mutter am Keimling schwerwiegende Veränderungen auftreten, dessen Folge am ausgereiften Keimling Mißbildungen an Gehirn, Linse, Lunge, Ösophagus und Herz sein müßten. Bei diesen Untersuchungen wurde ebenfalls festgestellt, daß ähnliche Veränderungen auch nach Virus-Infektionen mit Hepatitis epidemica bei der Mutter im 1. Trimenon auftreten. Auf Grund dieser ausgezeichneten Untersuchungen gilt theoretisch die Keimschädigung nach Virämie der Mutter im 1. Trimenon als bewiesen.
ERMERT (39), KEISER (70) und ELLEGAST (38) bestätigen diese Befunde.

Da es sich bei den in dieser Arbeit beschriebenen 7 Fällen um Mütter im Carrier-Status handelt, war der Zeitpunkt des Beginns der Antigenämie nicht bekannt, so daß für diese Kinder auch eine Infektion in der Embryonalzeit möglich ist und man damit Mißbildungen hätte erwarten können. Alle 7 Kinder zeigten aber bei klinischer Durchuntersuchung keine Mißbildungen. Entgegen den theoretischen Ausführungen von TÖNDURY wird aber praktisch nach MARTINI (93) ausgewiesen, daß die Mißbildungsquote der Neugebotenen nach Hepatitis-Infektion der Mutter die allgemein bei Neugeborenen gefundene Mißbildungsquote von 2,4 % nicht überschreitet.
Das in dieser Arbeit diesbezüglich untersuchte Patientengut von 7 Australia-Antigen-positiven Fällen ist aber sicherlich zu klein, um die oben angeschnittenen Meinungen zu be- oder entkräften.

Zusammenfassung:

Es wurden 1.023 gesunde, nicht ausgewählte gravide Frauen in der 24. bis 35. Schwangerschaftswoche im Randgebiet von Berlin auf das Vorkommen von Australia-Antigen im Serum untersucht. Die Untersuchungsmethoden waren die radiale Doppeldiffusion nach OUCHTERLONY, die Überwanderungselektrophorese nach PESENDORFER und die Komplementbindungsreaktion.
7 Schwangere zeigten dabei das HAA im Serum. Das entspricht einem Vorkommen von 0,7 %. Dieser Wert liegt zwischen den von GESERICK u. a. mit 0,44 % angegebenen Werten bei Untersuchungen an Blutspendern und den von PROKOP u. a. gefundenen Werten von 0,8 % bei Spendern in der Deutschen Demokratischen Republik.

Die 7 HAA-Trägerinnen wurden über die Geburt des Kindes hinaus mit ihren Säuglingen über 2,7 Jahre p. p. weiter beobachtet. Um zu unterscheiden, ob es sich um Patienten mit einer Serum-Hepatitis oder Carrier-Fälle handelte, wurden die Mütter und Säuglinge auf pathologische leberdiagnostische Befunde untersucht. Die Leberfunktionsproben sprachen in allen 7 Fällen bei Mutter und Kind nicht für das Vorliegen einer Hepatitis, so daß davon ausgegangen werden konnte, daß es sich um Carrier-Fälle handelte.

Das Hauptanliegen dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob das bei den Frauen gefundene Australia-Antigen die Plazenta passiert und auf das Kind übergeht. Bei allen 7 Probanden konnte das Au-Antigen mit unseren Untersuchungsmethoden nicht im Nabelvenenblut nachgewiesen werden. In der internationalen Literatur wird nach vielen Untersuchungen über insgesamt 8 Fälle berichtet, in denen das HAA, nachdem es im letzten Trimenon bei der Mutter nachgewiesen worden war, auch im Nabelvenenblut nach der Geburt des Kindes gefunden wurde. Bei dem sehr kleinen Prozentsatz an positiven HAA-Befunden im Nabelvenenblut muß mit berücksichtigt werden, daß es

sich bei den positiven Au-Antigen-Befunden im Nabelvenenblut auch um das von KISTLER und SONNABEND beschriebene "Fetorenale Antigen" handeln könnte, das mit dem Australia-Antigen gemeinsame Antigendeterminanten hat. Andererseits kann aber auch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, daß die von uns angewandten Untersuchungsmethoden nicht empfindlich genug waren, um das nur in geringen Konzentrationen vorhandene Au-Antigen im Nabelvenenblut nachzuweisen.

Nach den Aussagen diverser Verfasser konnte in der internationalen Literatur in keinem Fall das Au-Antigen in der Muttermilch nachgewiesen werden. Auch bei den in dieser Arbeit beschriebenen Fällen gelang der Nachweis des Au-Antigens aus der Muttermilch nicht, obwohl ja vorher das Australia-Antigen im Serum der 7 Mütter gefunden worden war.

Bei Virusinfektionen der Mutter sind Schädigungen des Keimlings möglich, die je nach dem Zeitpunkt der Infektion als Mißbildung oder akute Erkrankung des Kindes auftreten können. Da der Zeitpunkt der "Infektion mit Au-Antigen" bei der Mutter und damit auch bei dem Keimling nicht bekannt war, mußten post partum Untersuchungen des Neugeborenen auf Mißbildungen oder Krankheitszeichen vorgenommen werden. Unsere 7 Kinder waren sowohl klinisch als auch serochemisch gesund.

Literaturverzeichnis

1) AHMED, M. N., S. HUANG and L. SPENCE;
"Australia antigen and hepatitis.
An electron microscopic study"
Arch. Pathol. 92, 66 (1971)

2) AIKAT, B. K. and SEN-GUPTA, K. P.
"Fetal and neonatal hepatitis"
Indian. J. Med. Sci 10, 169 (1956)

3) ALARCON-SEGOVIA, D. and E. FISHBEIN
"Detecting H.A.A. in small quantities"
Lancet I, 702 (1971)

4) ALDARIA, G. and E. FISHBEIN
"Detecting H.A.A. in small quantities"
Hämatolog. 54, 591 (1969)

5) ALMEIDA, J. D., A. J. ZUCKERMAN, P. E. TAYLOR and A. P. WATERSON
"Immune electron microscopy of the Australia-SH (serum hepatitis) antigen"
Microbios 2, 117 (1969)

6) ALMEIDA, J. D., A. P. WATERSON, J. M. TROWELL and G. NEALE
"The finding of virus like particles in two Australia-Antigen-positive human livers"
Microbios 6, 145 (1970)

7) ALMEIDA, J. D. and A. P. WATERSON
"Das Australia-Antigen und seine Beziehungen zur Hepatitis"
Der Internist 11, 73 (1970)

8) ALTER, H. J. and B. S. BLUMBERG
"Further studies on a "new" human isoprecipitin system (Australia-Antigen)"
Blood 27, 297 (1966)

9) ANDERS, W.
"Die Epidemiologie der Hepatitis infectiosa"
Münch. med. Wschr. 111, 829 (1969)

10) ATERMANN, K.
"Neonatal hepatitis and it's relation to viral hepatitis of mother"
Americ. J. Dis. Child. 105, 395 (1963)

11) BANKE, O., E. DYBKJAER, E. NORDENFELDT and V. REINICKE
"Australia antigen and antibody in 10.000 Danish blooddonors"
Lancet I, 860 (1971)

12) BARKER, L. F., K. O. SMITH, W. D. GEHLE and N. R. SHULMAN
"Some antigenic and physical properties of virus-like particles in sera of hepatitis-patients"
J. Immunol. 102, 1529 (1969)

13) BARKER, L. F., N. R. SHULMAN and R. MURRAY
"Transmission of serum hepatitis"
J. Am. med. Ass. 211, 1509 (1970)

14) BARKER, L. F., M. R. PETERSON u. R. MURRAY
"Application of the microtiter complement fixation technique to studies of hepatitis associated antigen in human hepatitis"
Vox Sang 19, 211 (1970)

15) BARKER, L. F. and R. MURRAY
"Acquisition of hepatitis associated antigen. Clinical features in young adults"
J. Amer. med. Ass. 216, 1970 (1971)

16) BAYER, M. E., B. S. BLUMBERG and B. WERNER
"Particles associated with Australia-antigen in the sera of patients with leukemia, Down's syndrome and hepatitis"
Nature 218, 1057 (1968)

17) BEARD, A. G.
"Hepatitis in 3 siblings: Possibility of intrauterine transmission"
J. Pediatr 49, 454 (1956)

18) BERG, P. A.
"Hepatitis-assoziiertes Antigen (HAA): Klinische und immunologische Bedeutung"
Klin. Wschr. 50, 125 (1972)

19) BLAUÄRMEL, O., H. SURBER, H. MATTHES, K. WAGNER and G. SCHNEIDER
"Untersuchungen des Australia-Antigens in Seren von Blutspendern"
Dtsch. Ges.-Wesen 26, 2009 (1971)

20) BLUMBERG, B. S.
"Polymorphisms of the serum proteins and the development of iso-precipitins in transfused patients"
Bull. N. Y. Acad. Med. 40, 377 (1964)

21) BLUMBERG, B. S., B. S. J. GERSTLEY, D. A. HUNGERFORD, W. T. LONDON and A. I. SUTNICK
"A serum antigen (Australia antigen) in Down's sydrome, leukemia and hepatitis"
Ann. intern. Med. 66, 924 (1967)

22) BLUMBERG, B. S., L. MELARTIN, R. H. GUINTO and B. WERNER
"Family studies of a human serum iso-antigen system (Australia antigen)"
Amer. J. hum. Cenet. 18, 594 (1966)

23) BLUMBERG, B. S., A. I. SUTNICK and W. T. LONDON
"Hepatitis and leukemia: Their relation to Australia antigen"
Bull. N. Y. Acad. Med. 44, 1566 (1968)

24) BLUMBERG, B. S., I. MILLMAN, A. I. SUTNICK and W. T. LONDON
"The nature of Australia antigen and it's relation to antigen-antibody-complex formation"
J. exp. Med. (Suppl.) 134, 320 (1971)

25) BLUMBERG, B. S.
"An inherited serum isoantigen in leukemia an Down's syndrome"
J. clin. Invest. 45, 988 (1966)

26) Mc COLLUM, R. W.
"Report of a conference: serum antigen in viral hepatitis"
J. infect. Dis. 120, 641 (1969)

27) Mc COLLUM, R. W.
Conference on Unusual Isolates from Clinic Material
New York, 8. 11. 1969

28) COSSART, Y. E. and A. M. FIELD
"Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis"
Lancet I, 848 (1970)

29) COSSART, Y. E., F. D. HARGREAWES and F. P. MARCH
"Au-Antigen and the human fetus"
Amer. J. Dis. Child. 123, 376 (1972)

30) COUTELLE, Ch. J. GRESS, C. WAGENKNECHT, H. FRIEDMANN, C. WORATZ und F. HAIDUK
"Enzymsiebteste in der Epidemiologie zur Erforschung der Hepatitis infectiosa"
III. Mitt. Dtsch. Ges.-Wesen 23, 1180 (1968)

31) COYNE, V. E. I. MILLMAN, J. CERDA, B. J. S. GERSTLEY, W. T. LONDON, A. I. SUTNICK and B. S. BLUMBERG
"The localization of Australia antigen by immuno-fluorescence"
J. exp. Med. 131, 307 (1970)

32) DANE, D. S., C. H. CAMERON and M. BRIGGS
"Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis"
Lancet I, 695 (1970)

33) DIBLE, H. J.
"Foetal and neonatal hepatitis and it's sequelae"
Schweiz, Z. Pathol. 16, 389-390 (1953)

34) DIETEL, H.
"Hepatitis epidemica und Gravidität"
Geburtshilfe u. Frauenheilk. 12, 525 (1952)

35) DÖRFLER, R.
"Zur Frage von Mißbildungen infolge Erkrankung der Mutter an Hepatitis epidemica"
Münch. med. Wschr. 99, 1664 (1957)

36) DUDLEY, F. J., R. A. FOX and S. SHERLOCK
"Relation-ships of H.A.A. to acute and chronic liver injury"
Lancet II, 1 (1971)

37) DUQUESNOY, R. J. and G. A. BECKER
"Rapid screening for hepatitis antigen by immuno-electrodiffusion using paper discs.
Transfusion 10, 221 (1970)

38) ELLEGAST, H., G. GUMPESBERGER, E. RISSEL und F. WEWALKA
"Virushepatitis and Gravidität - Häufigkeit und Schwere der Hepatitis"
Wien. klin. Wschr. 66, 42 (1954)

39) ERMERT, A.
"Virushepatitis und Keimschädigung - über histologische Veränderungen an Keimlingen, deren Mütter während der Schwangerschaft an Virus-Hepatitis erkrankten"
Z. Kinderheilk. 105, 1 (1969)

40) GARTY, R., S. BAR - SCHANY and A. CORDIN
"Possible transplacental transmission of serum-hepatitis"
Lancet II, 434 (1971)

41) GELLIS, S. S., J. M. CRAIG, DY: Y HSJA
"Prolonged obstructive jaundice in infant"
Amer. J. Dis. Child. 88, 285 (1954)

42) GERIN, J. L., R. H. PURCELL, M. D. HOGGAN,
P. V. HOLLAND and R. M. CHANOCK
"Biophysical properties of Australia antigen"
J. Virol. 4, 763 (1969)

43) GESERICK, G.
"Zum Nachweis des H.A.A. (Au/SH): einige methodische Aspekte der Immunpräzipitationstechniken"
Dtsch. Z. Verdauungs- u. Stoffwechselkr. 32, 75 (1972)

44) GESERICK, G.
"Das Australia-Antigen (Au/SH/HAA)
Serologische Untersuchungen zu Nachweismethodik, Vorkommen, Eigenschaften und Bedeutung des Antigens"
Dissertation Promotion B, Humboldt-Univ. Berlin 1973

45) GESERICK, G., S. SCHNITZLER, G. MÜLLER, I. UERLINGS,
H. DAVID and O. PROKOP
"Elektronenmikroskopische Darstellung des Au-(SH) Antigens"
Dtsch. Ges.-Wesen 26, 1080 (1971)

46) GESERICK, G., K. H. FRANK u. S. SCHNITZLER
"Vorschlag zur einheitlichen Bestimmung des Au-SH-Antigens"
Dtsch. Ges.-Wesen 26, 890 (1971)

47) GESERICK, G.
"Zur Bedeutung des Hepatitis assoziierten Antigens (Au/SH)"
Zschr. f. ges. Innere Med. 26, 701 (1971)

48) GESERICK, G. und J. DUFKOVA
"Anti-Ag (bx) nach 217 Transfusionen"
Z. Immunforsch. 132, 62 (1967)

49) GESERICK, G., G. BUNDSCHUH u. E. GRIEGER
"Über einen präzipitierenden Isoantikörper nach über 200 Transfusionen (Anti-Ag (b))"
Z. Immun.forsch. 131, 272 (1966)

50) GESERICK, G., G. MÜLLER, H. SURBER, J. NICKLISCH und J. BLASZCZYK
"Nachweis von Australia (SH)-Antigen-und Antikörperträgern in der gesunden Berliner Bevölkerung sowie bei Patienten mit gehäuften Bluttransfusionen, akuter Hepatitis und M. Langdon-Down"
Dtsch. Ges.-Wesen 25, 1824 (1970)

51) GESERICK, G., G. MÜLLER, S. SCHNITZLER, H. MIX, M. SCHÄFER und G. POMMERANZ
"Herstellung von Anti-Au-(SH) beim Pferd"
Dtsch. Ges.-Wesen 25, 2491 (1970)

52) GESERICK, G., G. MÜLLER, S. SCHNITZLER und H. MIX
"Production of antibody against Australia antigen in horses"
Vox Sang. 20, 559 (1971)

53) GILES, J. P. and S. KRUGMAN
"Differential diagnostic features between infections with Type A and B-Viruses"
Amer. J. Dis. Child. 123, 281 (1972)

54) GILES, J. P., R. W. Mc COLLUM, L. W. BERNDTSON and S. KRUGMAN
"Viral hepatitis: Relation of Australia/SH antigen to the Willowbrock M. S. - 2 strain"
New Engl. J. Med. 281, 119 (1969)

55) GILLESPIE, A., D. DORMAN, J. A. WALKER-SMITH and J. S. Yu
"Neonatal hepatitis and Australia-antigen"
Lancet II, 1081 (1970)

56) GNAN, F., W. FELKL, O. KRASSNITZKY, F. PESENDORFER and F. WEWALKA
"Akute Hepatitis und Au/SH-Antigen"
Ztsch. f. Gatroenterol. 9, 152 (1971)

57) GOCKE, D. J. and N. B. KAVEY
"Hepatitis-Antigen - Correlation with disease and infectivity of blood-donors"
Lancet I, 1055 (1969)

58) GOCKE, D. J. and C. HOWE
"Rapid detection of Australia antigen by counter-immunoelectrophoresis"
J. Immunol. 104, 1031 (1970)

59) GOCKE, D. J., H. B. GREENBERG and N. B. KAVEY
"Hepatitis antigen detection of infectiousblood donors"
Lancet II, 248 (1969)

60) GREGG, N. and Mc. ALISTER
"Congenital cataract following german measels in the mother"
Trans. ophthal. Soc. Aust. 1-4, 35 (1941)

61) GROB, P. J. and H. JEMELKA
"Faecal S. H. (Australia) antigen in acute hepatitis"
Lancet I, 206 (1971)

62) GUST, I. D., G. CROSS, J. KALDOR and A. A. FERRIS
"Virus-like particles in Australia-antigen-associated hepatitis"
Lancet I, 953 (1970)

63) HAWKES, R. A.
"Australia-antigen and viral hepatitis in Sydney. A hospital series"
Med. J. Australia 2, 519 (1970)

64) HEROLD, A.
"Beitrag zur Ätiologie, pathol. Anatomie und Pathogenese der kindlichen Lebercirrhose"
Helv. paediat. Acta 4, 427 (1955)

65) HIRSMAN, R. J., N. R. SHULMAN, L. F. BARKER and K. O. SMITH
"Virus-like particles in sera of patients with infectious and serum hepatitis"
J. Am. med. Ass. 208, 1667 (1969)

66) HUMPHREY, J. H., R. G. WHITE
"Kurzes Lehrbuch der Immunologie"
Stuttgart: Georg-Thieme-Verlag (1971)

67) JENSON, A. B., R. B. Mc COMBS and J. L. MELNICK
"Au-antigen particles"
Lancet II, 311 (1970)

68) JOZWIAK, K., J. KOSCIELAK, K. MADALINSKI,
W. J. BRZOSKO, A. NOWOSLAWSKI und M. KLOCZEWIAK
"RNA of Australia antigen"
Nature New Biology 229, 92 (1971)

69) KABOTH, U., A. SCHOBER, H. J. ARNDT, L. VIDO,
H. SELMAIR, E. GALLASCH, P. VERMA, R. THOMSSEN and
W. CREUTZFELDT
"Australia-SH-Antigen-Befunde bei Leberkranken und
Blutspendern"
Dtsch. med. Wschr. 95, 2157 (1970)

70) KEISER, O.
"Kann die Hepatitis epidemica während der Gravidität
zu Mißbildungen beim Kind führen?"
Helv. paediat. Acta, Ser. C_{10}, 470 (1955)

71) KELLER, P. D. and W. L. NUTE
"Cirrhosis of the liver in children"
J. Pediat 34, 588 (1949)

72) KEYS, T. F., J. L. SEVER, W. L. HEWITT, G. L. GITNICK
"Hepatitis-associated antigen in selected mothers
and newborn infants"
J. Pediat., 80, 650 (1972)

73) KIM, Ch. Y. and D. M. BISSEL
"Stability of the lipid and protein of hepatitis-
associated (Australia) antigen"
J. infect. Dis. 123, 470 (1971)

74) KIM, Ch. Y.
"Hepatitis-associated antigen. Its biophysical properties and nucleic adid"
Vox Sang. 20, 461 (1971)

75) KISTLER, G. S. und W. SONNABEND
"Antikörper gegen ein fetorenales Antigen in Hepatitis-B-Patienten, von Nierentumoren und gesunden Individuen"
Schweiz. med. Wschr. 104, 485 (1974)

76) KLINGE, O., U. KABOTH und R. ARNOLD
"Histologische Leberuntersuchungen bei gesunden Australia (SH)-Antigen- und Antikörper-Trägern"
Dtsch. med. Wschr. 95, 2583 (1970)

77) KRASSNITZKY, O., F. PESENDORFER u. F. WEWALKA
"Australia/SH-Antigen und Leber-Erkrankung"
Dtsch. med. Wschr. 95, 249 (1970)

78) KRECH, U., W. SONNABEND, G. KISTLER und A. MÄDER
"Australia Antigen in cord blood"
Vox. Sang. im Druck

79) KRECH, U., W. SONNABEND
"Australia-antigen in newborn babies"
Lancet I, 779 (1970)

80) KRECH, U., W. SONNABEND und M. JUNG
"Der Nachweis von Australia-antigen (AuAG/SH/Ag) im Serum von gesunden und erkrankten Personen in der Schweiz"
Schweiz. med. Wschr. 100, 649 (1970)

81) KROHN, K., N. D. C. FINLAYSON, P. T. JOKELAINEN, K. E. ANDERSON and A. M. PRINCE
"Electron microscopical and immunological observations on the serum-hepatitis (SH) antigen in primary biliary cirrhosis"
Lancet II, 379 (1970)

82) KRUGMAN, S., J. P. GILES und J. HAMMOND
"Hepatitis virus. Effect of heat an the infectivity and antigenicity of the MS-1 and MS-2 strains"
J. infect. Dis. 122, 432 (1970)

83) KRUGMAN, S., J. P. GILES
"Viral hepatitis. New light on an old disease"
J. Amer. med. Ass. 212, 1019 (1970)

84) KRUGMAN, S.
"Viral hepatitis and Australia antigen"
J. Pediatrics 78, 887 (1971)

85) LAMBERS, K.,H. RICHTER
"Genuine Lebercirrhose im Säuglingsalter"
Z.f. Kinderheilk. 78 (1956), 60

86) LANGE, W.,H. KÖHLER und J. APODACA
"Zum Verhalten von Hepatitis Associated Antigen (HAA) bei Patienten mit Virushepatitis"
Zbl. Bakt. I Abt. Orig. 215, 153 (1970)

87) LANGE, W.,H. KÖHLER und J. APODACA
"Weitere Beobachtungen zum Vorkommen von Hepatitis-Associated-Antigen (HAA) bei Patienten mit Virushepatitis"
Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt., Orig. A 221,1 (1972)

88) LAURELL, C. B.
"Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in antibody-containing agarose gel"
Protides of the Biological Fluids, Vol. 14,
S. 499 (1966)
Elsevier Publishing Company, Amsterdam

89) LONDON, W. T., M. DIFIGLIA and J. RODGERS
"Failure of transplacental transmission of Australia Antigen"
Lancet II, 900 (1969)

90) LYONS, K. P. und GUZE, L. B.
"Au-Antigen-associated hepatitis. Radioimmunassay in mother and infant"
J. Amer. med. Ass. 215, 981 (1971)

91) MARSHALL, W. C., J. A. DUDGEON
"Au-antigen in a child with congenital malformation and in his mother"
Amer. J. Dis. Child. 123, 378 (1972)

92) MARSHALL, W. C. and J. A. DUDGEON
"HAA positive hepatitis in pregnancy
An attempt to prevent of the infant antigenaemia"
Pers. Mitt. H. S. M., März 1973

93) MARTINI, G. A.
"Hepatitis und Schwangerschaft"
Schweiz. Z. allgem. Pathol. 16, 475 (1953)

94) MAYNARD, J. E., W. V. HARTWELL und K. R. BERQUIST
"Hepatitis-associated antigen in chimpanzees"
J. infect. Dis. 123, 660 (1971)

95) MELARTIN, L., G. MYLLYLÄ and K. PENTINNEN
"Detection of Au (1) antigen by immunodiffusion and platelet aggregation tests"
Vox Sang. 19, 239 (1970)

96) MILLER, B.
"Neonatal hepatitis in one of binovular twins"
Amer. J. Dis. Child. 94, 318 (1957)

97) MILLMAN, I., V. ZAVATONE, B. J. S. GERSTLEY and B. S. BLUMBERG
"Australia antigen detected in the nuclei of liver cells of patients with viral hepatitis by the fluorescent antibody technique"
Nature 222, 181 (1969)

98) MILLMAN, I., L. A. LOEB, M. E. BAYER and B. S. BLUMBERG
"Australia antigen (a hepatitis-associated antigen). Purification and physical properties"
J. exper. Med. 131, 1190 (1970)

99) MORONI, G. A., COSTANTINO, D., ZAMPIERI, G., GIANOTTI, G. A., DOGLIA, M. and DEL PRETE, S.
"Do the hepatitis-antigen cross the placenta?"
Lancet II, 376 (1971)

100) MOSLEY, J. W., L. F. BARKER, N. R. SHULMAN and M. H. HATCH
"Failure to detect hepatitis associated antigen in a community epidemic"
Nature 225, 953 (1970)

101) MÜLLER, R., H. W. KRETH und H. DEICHER
"Die Bedeutung der Antigenämie für den Verlauf der Au-Antigen positiven Hepatitis"
Dtsch. med. Wschr. 96, 1268 (1971)

102) NEWMAN, S. J., D. L. MADDEN, G. L. GITNICK and J. L. SEVER
"A serological survey for Au-antigen and antibody"
Amer. J. Dis. Child. 122, 129 (1971)

103) NOWOSLAWSKI, A., W. J. BRZOSKO, K. MADALINSKI and K. KRAWCZYNSKI
"Cellular localisation of Au-antigen in the liver of patients with lymphoproliferative discorders"
Lancet I, 494 (1970)

104) OKOCHI, K. and S. MURAKAMI
"Observations an Australia antigen in Japanese"
Vox Sang. 15, 274 (1968)

105) OUCHTERLONY, Ö.
"Diffusion-in-gel-methods for immunological analysis"
Progress in Allergy Vol. VI, S. 30
Karger, Basel/New York 1962

106) PAPAEVANGELOU, G., J. HOOFNAGLE and J. KREMASTINOU
"Transplacental transmission of the Hepatitis-B-Virus by asymptomatic chronic carrier mothers"
Pers. Mitt. H. S. M., September 1974

107) PESENDORFER, F., O. KRASSNITZKY und F. WEWALKA
"Immunelektrophoretischer Nachweis von Hepatitis-Associated Antigen (Au/SH-Antigen)"
Klin. Wschr. 48, 58 (1970)

108) PRINCE, A. M.
"The high voltage immunelectroosmophoretic (IEOP) technique for detection of SH-antigen: application to blood donor screening and to study of liver disease"
Vox.Sang. 19, 205 (1970)

109) PRINCE, A. M.
"Au antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis"
Proc. Nat. Acad. Sci. (USA) 60, 814 (1969)

110) PRINCE, A. M. und K. BURKE
"Serum hepatitis antigen (SH): Rapid detection by high voltage immunoelectroosmophoresis"
Science 169, 595 (1970)

111) PRINCE, A. M.
"Role of serum hepatitis virus in chronic liver disease"
Gastroenterology, 60, 913 (1971)

112) PRINCE, A. M.
"Prevalence of serum hepatitis-related antigen (SH) in different geographic regions"
Amer. J. trop. Med. Hyg. 19, 872 (1970)

113) PRINGLE, R. C., S. M. MICHAEL and O. A. C. ROSS
"Laboratory tests for H.A.A."
Lancet I, 185 (1971)

114) PROKOP, O., G. GESERICK und S. SCHNITZLER
"Das Australia-Antigen"
Vortrag Arbeitsgemeinschaft Immunbiologie der Karl-Marx-Univ. Leipzig, Jan. 1971

115) PURCELL, R. H., J. L. GERIN, P. V. HOLLAND, W. LEE-CLINE und R. M. CHANOCK
"Preparation and characterisation of complement-fixing hepatitis-associated antigen and antiserum"
J. infect. Dis. 121, 222 (1970)

116) REDDEMANN, H., H. POSER und M. RÖDEL
"Korrelationsuntersuchungen zwischen Gesamtbilirubin des Serums und dem Lebensalter bei der akuten Hepatitis epidemica des Kindesalters"
Dtsch. Ges.wesen 24, 266 (1969)

117) RENGER, F. und M. STEINBORN
"Untersuchungen über die Epidemiologie der Hepatitis in einem Landkreis und Möglichkeiten der Hepatitisprophylaxe"
Dtsch. Ges.wesen 19, 1247 (1964)

118) SANWALD, R. und T. SAUERBRUCH
"Au-SH-Antigen bei Blutspendern und Empfängern"
Dtsch. med. Wschr. 95, 2153 (1970)

119) SAVARIS, C. A., C. TREY, G. F. GRADY
"Rapid screening test for detecting Hepatitis-Associated-Antigen"
Science 169, 298 (1970)

120) SCHMIDT, N. J. und E. H. LENETTE
"Complement fixation and immunodiffusion for assay of hepatitis associated "Australia" antigen and antibodies"
J. Immunology 105, 604 (1970)

121) SCHNEEWEISS, B., A. TACKE, U. WIEGAND, G. GESERICK und S. SCHNITZLER
"Verlaufsstudie von Kindern mit Hepatitis unter besonderer Berücksichtigung des Australia (SH)-Antigens"
Kriminal. u. forens. Wissensch. 6, 113 (1971)

122) SCHNEEWEISS, B., R. BECK, G. GUDOWSKI, A. TACKE, U. WIEGAND, J. PÜSCHEL und J. DIECKHOFF
"Aktuelle Probleme der anikterischen Hepatitis infectiosa (H. i.) im Kindesalter"
Dtsch. Ges.wesen 27, 270 (1972)

123) SCHOBER, A., U. KABOTH, R. THOMSSEN
"Physikalische Eigenschaften des Au-SH-Antigens"
Arch. ges. Virusforsch. 33, 364 (1972)

124) SCHOBER, A., U. KABOTH und R. THOMSSEN
"Probleme der Standardisierung der Au (SH)-Antigen-Bestimmung"
Dtsch. med. Wschr. 96, 1628 (1971)

125) SCHREIER, K.
"Virushepatitiden"in Handbuch für Kinderheilkunde
Bd. V, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg

126) SCHUBERT, R. und H. PETERS
"Ikterus und Gravidität unter besonderer Berücksichtigung der Virushepatitis"
Medizinische 10, 315 (1954)

127) SCHWEITZER, I. L. and R. L. SPEARS
"Hepatitis-associated antigen (Australia-antigen) in mother and infant"
N. England J. Med. 283, 570 (1970)

128) SCHWEITZER, I. L., A. WING, Ch. Mc PEAK and R. L. SPEARS
"Hepatitis and Hepatitis-Associated-Antigen in 56 mother-infant pairs"
J. Amer. med. Ass. 220, 1092 (1972)

129) SCHWEITZER, I. L. and R. L. PETERS
"Pregnancy in Hepatitis-B-Antigen positive cirrhosis"
Pers. Mitt. H. S. M., September 1974

130) SEVER, J. and L. R. WHITE
"Intrauterine viral infection"
Amer. Rev. Resp. Dis. 19, 471 (1968)

131) SHULMAN, N. R. and L. F. BARKER
"Virus-like antigen, antibody and antigen-antibody complexes in hepatitis measured by complement fixation"
Science 165, 304 (1969)

132) SKINHOI, O.,H. Sardemann, I. COHN, M. MIKKELSEN, H. OLESEN
"Hepatitis-Associated-Antigen (HAA) in pregnant-women and their newborn infants"
Am. J. Dis. Child. 123, 380 (1972)

133) SMITHWICK, E. M. and SUAT CENG GO
"Hepatitis-associated-antigen in cord and maternal sera"
Lancet II, 1080 (1972)

134) STÖGMANN, W.
"Katamnestische Untersuchungen nach Hepatitis epidemica im Kindesalter"
Arch. Kinderheilk. 177, 267 (1968)

135) STOCKES, J., J. E. BERK, L. L. MALAMUT, M. E. DRAKE, J. A. BARONDESS, W. J. BASHE, I. J. WOLMAN, J. D. FARQUHAR, D. BEVAN, R. J. DRUMMOND, W. d'A. MAYCOCK, R. B. CAPPS and A. M BENNETH
"The carrier state in viral hepatitis"
J. Amer. med. Ass. 154, 1059 (1954)

136) SUTNICK, A. I., W. T. LONDON, B. J. S. GERSTLEY, M. M. CRONLUND and B. S. BLUMBERG
"Anicteric hepatitis associated with Australia antigen occurrence in patients with Down's syndrome"
J. Amer. med. Ass. 205, 670 (1968)

137) SUTNICK, A. I., S. S. AGARWAL, B. J. S. GERSTLEY, W. T. LONDON, L. A. LOEB and B. S. BLUMBERG
"Lymphocyte function in mothers of patients with Down's syndrome"
Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology 2, 657, (1971)

138) SUTNICK, A. I., W. T. LONDON, M. BAYER, B. J. S. GERSTLEY, M. M. CRONLUND and B. S. BLUMBERG
"Hepatitis and Australia antigen in Down's syndrome"
Gatroenterology 54, 1275 (1968)

139) TACKE, A., B. SCHNEEWEISS, G. GESERICK and J. HODI
"Möglichkeiten und Grenzen der KBR beim Nachweis des Au-Antigens"
Vortrag 3. Tag Ges. Gerichtl. Med. d. DDR, Berlin Sept. 1971

140) TACKE, A., B. SCHNEEWEISS, G. GESERICK, G. MÜLLER, S. SCHNITZLER, U. WIEGAND und K. IJAIYA
"Die KBR - eine empfindliche Methode zum Nachweis des Australia-SH-Antigens"
Dtsch. Ges.wesen 26, 2193 (1971)

141) TACKE, A.
"Zur klinischen und epidemiologischen Bedeutung des Australia-Antigens (Au/SH/HAA)
Dissertation Promotion B, Humboldt-Universs. Berlin 1974

142) TAYLOR, P. E., A. J. ZUCKERMAN and R. G. BIRD
"Electron microscopy of hepatitis associated antigens"
Vox Sang. 19, 246 (1970)

143) TEICHMANN, W.
"Untersuchungen zur Epidemiologie und Klinik der Hepatitis epidemica"
VEB Gustav-Fischer-Verlag Jena (1962)

144) THULSTRUP, H. and E. DYBKJAER
"Screening for hepatitis associated antigen by three different methods"
Vox Sang. 19, 234 (1970)

145) TÖNDURY, G.
"Embryopathien: Über die Wirkungsweise von Viren auf den menschlichen Keimling"
Springer-Verlag 1962, Berlin-Göttingen-Heidelberg, Bd. XI

146) TRIPATZIS, I.
"Australia-antigen in urine and feces"
Amer. J. Dis. Child. 123, 401 (1972)

147) TURNER, G. C. and G. B. B. WHITE
"S. H. antigen in haemodialysis - associated hepatitis"
Lancet II, 121 (1969)

148) TURNER, G. C., A. M. FIELD, R. M. LASHEEN, R. M. L. TODD, G. B. B. WHITE and A. A. PORTER
"SH-antigen in early life"
Arch. Dis. Child. 46, 616 (1971)

149) VOGEL, Ch. L., P. P. ANTHONY, N. MODY and L. F. BARKER
"Hepatitis-associated antigen in Ugandan patients with hepato-cellular carcinoma"
Lancet II, 621 (1970)

150) VOLK, P. and H. J. WECHSLER
"Australia (SH) Antigen: Häufigkeit, Nachweisbarkeitsdauer in vitro, pränatales Auftreten und rechtliche Probleme"
Dtsch. med. Wschr. 96, 405 (1971)

151) VYAS, G. N. and N. R. SHULMAN
"Hemagglutination assay for antigen and antibody associated with viral hepatitis"
Science 170, 332 (1970)

152) WAGENKNECHT, C., F. HAIDUK, H. FRIEDEMANN, Ch. COUTELLE, J. GROSS und G. WORATZ
"Enzym-Siebteste in der Epidemiologie zur Erforschung der Hepatitis infectiosa"
Dtsch. Ges.wesen 23, 1046 (1968)

153) WAGNER, K., D. THEUER, A. HECHT, H. SURBER, O. BLAUÄRMEL, W.SCHIMMELPFENNIG und G. SCHNEIDER
"Leberdiagnostische Befunde bei Australia-Antigen-(Au-Ag)-positiven Blutspendern
Dtsch. Ges.wesen 26, 2010 (1971)

154) WALSH, I. H., S. A. BERSON and R. S. YALOW
"Radioimmunoassay of Australia antigen"
Vox Sang. 19, 217 (1970)

155) WALSH, I. H., R. YALOW and S. A. BERSON
"Detection of Australia antigen and antibody by means of radioimmunoassay techniques"
J. infect. Dis. 121, 550 (1970)

156) WEISSE, K.
"Hepatitis epidemica im 1. Lebenshalbjahr"
Z. Kinderheilkunde 71, 136 (1952)

157) WEWALKA, F., F. GNAN, O. KRASSNITZKY and F. PESENDORFER
"Au/SH-antigen in liver disease"
Vox Sang. 19, 311 (1970)

158) WRIGHT, R., J. R. PERKINS, B. D. BOWER and D. W. JERROME
"Cirrhosis associated with the Au-antigen in an infant who acquired hepatitis from her mother"
Brit. Med. J. 4, 719 (1970)

159) WRIGHT, R.
"The Australia antigen in chronic active hepatitis"
Vox Sang. 19, 320 (1970)

160) ZUCKERMAN, A. J. and Taylor, P. E.
"Persistence of the Serum-Hepatitis (SH-Australia) Antigen for many years"
Nature 223, 81 (1969)

N a c h w o r t :

An dieser Stelle danke ich besonders Herrn Prof. sc. med. D. Prokop, Direktor des Instituts für Gerichtliche Medizin der Humboldt-Universität zu Berlin für die Überlassung des Dissertationsthemas.

Weiterhin möchte ich Herrn Oberarzt Dr. sc. med. G. Geserick meinen Dank für seine ständige Hilfsbereitschaft aussprechen, die sich sowohl auf die Einführung in die Thematik, die Unterstützung bei der Versuchsdurchführung als auch auf die mir erteilten Anregungen bei der Abfassung dieser Arbeit erstreckte.

Herrn Oberarzt Dr. sc. med. A. Tacke danke ich verbindlichst dafür, daß er es mir ermöglichte, im Labor der Kinderklinik der Charité die Untersuchungen mit der Komplementbindungsreaktion durchzuführen.

Den Laborantinnen Frau Schröder und Fräulein Ritter bin ich für die Hilfe bei der Versuchsdurchführung zu Dank verpflichtet.